

**DÉVELOPPEMENT ET ÉTUDE DU RÉARRANGEMENT DES LACTAMES ET DE LEURS DÉRIVÉS -
APPLICATION À LA SYNTHÈSE DU SQUELETTE DE LA PALAU'AMINE**

par

Samuel Aubert-Nicol

Thèse présentée au Département de chimie en vue
de l'obtention du grade de docteur ès sciences (Ph.D.)

FACULTÉ DES SCIENCES
UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE

Sherbrooke, Québec, Canada, septembre 2018

Le 4 septembre 2018

*le jury a accepté la thèse de Monsieur Samuel Aubert-Nicol
dans sa version finale.*

Membres du jury

Professeur Claude Spino
Directeur de recherche
Département de chimie

Professeur Jean Lessard
Codirecteur de recherche
Département de chimie

Professeur James L. Gleason
Évaluateur externe
Université McGill

Professeur Claude Legault
Évaluateur interne
Département de chimie

Professeur Guillaume Bélanger
Évaluateur interne
Département de chimie

Professeure Gessie Brisard
Président-rapporteur
Département de chimie

*“Aim for places we've not been
Trample paths that go between
Yesterday's foundations and
Tomorrow”*

Greg Graffin, Ph.D.

SOMMAIRE

Les travaux présentés dans cette thèse s'inscrivent dans l'étude d'un réarrangement de dérivés de lactames et d'acides hydroxamiques cycliques menant à une contraction de cycle. Une application de ce même réarrangement vers la synthèse d'un produit naturel est aussi présentée.

Dans le premier chapitre, une étude du réarrangement thermiques des *N*-triflyloxylactames est présentée. Les facteurs qui y sont discutés sont l'influence de la substitution par des chaînes alkyles sur la position C-3, et la tolérance envers divers groupements fonctionnels.

Au second chapitre, la découverte d'une méthodologie permettant la contraction de cycle directe de lactames promue par un réactif d'iode(III) est racontée. L'optimisation des nombreux facteurs impliqués lors de la réaction est décrite. Ensuite, la synthèse de nombreux substrats lactames est rapportée, suivie des résultats obtenus lorsque ces substrats ont été traités dans les conditions préalablement optimisées. Quelques études préliminaires vers une meilleure compréhension des aspects mécanistiques en jeu dans ce réarrangement sont aussi discutées. D'autres approches exploratoires pour le réarrangement direct de lactames ou pour la synthèse d'acides hydroxamiques cycliques seront aussi présentées.

Finalement, le troisième chapitre démontre une approche vers le squelette tétracyclique ABDE de la palau'amine en utilisant le réarrangement photochimique d'un *N*-métyloxylactame comme étape clé. La synthèse de trois substrats de complexité croissante est présentée, menant ultimement à deux produits de réarrangement portant la fonctionnalisation nécessaire et l'élaboration subséquente du squelette ABDE complet.

Mots clés : Contraction de cycle; synthèse de *N*-hétérocycles; iode(III); alcaloïdes marins; palau'amine.

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, un énorme merci à mes superviseurs, Claude Spino et Jean Lessard. Merci de m'avoir laissé la liberté d'amener mon projet exactement là où je le voulais, de m'avoir toujours bien guidé et conseillé, mais aussi de m'avoir laissé me casser les dents à quelques reprises; c'est comme ça qu'on apprend! Merci Jean pour ton enthousiasme légendaire et ta passion évidente. Merci à Claude, pour être devenu non seulement un superviseur, mais aussi un ami. J'espère qu'on continuera à se voir et à aller grimper de temps en temps!

Je tiens à remercier les membres de mon jury pour l'évaluation de cette thèse : Claude Legault, Guillaume Bélanger, Gessie Brisard et en particulier Jim Gleason, pour avoir accepté de lire ma thèse dans une langue qui n'est pas sa langue maternelle. De plus, je veux remercier Claude Legault aussi pour les discussions et ses conseils sur l'iode(III).

Merci aussi au personnel du département de chimie pour les nombreux coups de main : Jean-Marc Chapuzet, Solange Thériault, Philippe Richter, Philippe Venne, René Gagnon et Michel Trottier. Merci à Daniel Fortin et Shawn Gallagher-Duval avec qui j'ai travaillé à entretenir les RMN, et bonne chance à Loïc Tanguy, Jean-Philippe Fontaine et Matthieu Fillion qui prennent le relai. Merci aux organismes subventionnaires, l'Université de Sherbrooke, le Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada, le Fonds de recherche du Québec – Nature et technologies et le Centre en chimie verte et catalyse, pour avoir fourni les moyens nécessaires à la réalisation des travaux qui sont présentés ici, ainsi que d'avoir financé ma participation à des congrès nationaux et internationaux pour présenter mes résultats à la communauté scientifique.

Évidemment, on ne complète pas un doctorat sans être bien entouré, je tiens donc à remercier tous les membres du labo Spino que j'ai côtoyé au cours des années. Vous êtes maintenant trop nombreux pour que je vous nomme tous sans en oublier, mais vous avez tous bien contribué à l'atmosphère invitante et dynamique du lab. En particulier : merci à Amos, pour m'avoir montré à travailler comme je le fais et pour m'avoir donné envie de continuer dans ce beau labo pour mes études graduées, mais aussi pour être devenu un très bon ami. Je te pardonne de ne jamais m'avoir organisé de dîner de fin de stage. Merci à Martin pour ton humour et tes excellents goûts musicaux. Merci à Pascal d'avoir enduré toutes mes questions de chimie et de toujours y avoir répondu avec plaisir; tu es une source intarissable de

connaissances! Merci à mes deux anciens stagiaires, Antony et Florian. J'ai adoré travailler avec vous et j'ai beaucoup appris moi aussi en vous coachant. Je suis content de voir que j'ai pu vous donner envie de poursuivre au labo à votre tour! Finalement, au groupe actuel : merci à Kevin et Florian pour votre compagnie et bonne chance pour la suite, maintenant que vous portez le labo sur vos épaules tous les deux. Merci aussi à tous les membres des labos Bélanger et Legault qui ont formé avec nous la grande famille des groupes d'organique.

Je me suis aussi fait de nombreux amis au département qui étaient toujours là, que ce soit pour avoir un regard extérieur sur ma chimie ou (surtout) pour décrocher complètement et me changer les idées. Merci à Pat et Shawn, avec qui j'ai autant adoré nos discussions sérieuses que celles qui dérapaient un peu (beaucoup), ainsi qu'à Clémence, avec qui j'ai toujours passé de très beaux moments, que ce soit pendant un voyage ou simplement à jaser de tout et de rien. Vous êtes tous les trois des amis exceptionnels et j'espère continuer à vous voir souvent et longtemps. Alain et Anne-Marie: j'ai gardé contact avec très peu de gens du bacc, mais vous deux, ça me fait toujours plaisir de vous revoir. Vous êtes, vous aussi, des amis exceptionnels, que j'espère revoir souvent et longtemps! Merci à Yoann, parce que c'est vrai ce qu'on dit, tu es vraiment le gars le plus gentil du monde. Merci aussi à tous ceux qui ont été des partenaires d'escalade avec qui je pouvais bouger un peu pour me changer les idées : Alain, Nicolas, Pat, Shawn, Mélissa et Robin. C'était souvent le bienvenu et des fois carrément nécessaire!

Merci aux amis du cégep, secondaire et même primaire : Jesse, Jip, Catherine, Mathieu, Pascal et tous les autres. Je ne vous ai pas vus aussi souvent que vous le méritiez pendant mes études, j'espère que ça pourra maintenant changer! Merci d'avoir toujours été là quand même et d'être restés comme vous êtes!

Finalement, et le plus important : merci à ma famille. Papa, maman, Noémie, merci pour votre support, pour vos encouragements, pour votre présence. Merci pour tout. Je vous aime.

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE	IV
REMERCIEMENTS	V
TABLE DES MATIÈRES	VII
LISTE DES ABRÉVIATIONS	IX
LISTE DES TABLEAUX	XII
LISTE DES FIGURES	XIII
LISTE DES SCHÉMAS	XIV
INTRODUCTION	1
CHAPITRE 1 : ÉTUDE DE L'ÉTENDUE DU RÉARRANGEMENT DES <i>N</i> -TRIFLYLOXYLACTAMES	10
1.1. Introduction – Le réarrangement des <i>N</i> -triflyloxylactames	10
1.2. Étude de l'effet de la substitution sur le centre migrant	11
1.3. Étude de la tolérance des groupements fonctionnels	15
1.4. Conclusion	19
CHAPITRE 2 : DÉVELOPPEMENT D'UN RÉARRANGEMENT DIRECT DES LACTAMES PROMU PAR UN RÉACTIF D'IODE(III)	21
2.1. Introduction – Oxydation des lactames et réarrangement des amides promu par l'iode(III) ..	21
2.2. Approches exploratoires	27
2.3. Preuve de concept et optimisation d'un réarrangement promu par l'iode(III)	31
2.4. Synthèse des substrats lactames et essais de réarrangement	39
2.5. Vers une meilleure compréhension du réarrangement	50
2.6. Approche vers un réarrangement de type Beckmann oxydatif	56
2.7. Conclusion	60
CHAPITRE 3 : SYNTHÈSE DU SQUELETTE TÉTRACYCLIQUE ABDE DE LA PALAU'AMINE	63
3.1. Introduction – La palau'amine	63
3.2. Synthèse et réarrangement du premier modèle simplifié	78
3.3. Synthèse et réarrangement du modèle portant un groupement pyrrole	82
3.4. Synthèse du substrat aminé et achèvement du squelette ABDE de la palau'amine	94
3.5. Conclusion et projets futurs	100

CONCLUSION GÉNÉRALE	105
RÉFÉRENCES ET NOTES	108
ANNEXE 1 : PARTIE EXPÉRIMENTALE	122
General Remarks.....	123
General procedures	123
Procedures.....	126
ANNEXE 2 : SPECTRES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE DES PROTONS, DES CARBONES ET DES FLUORS.....	175
ANNEXE 3 : COORDONNÉES DE DIFFRACTION DES RAYONS-X.....	321

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Ac	Acétyle
ACN	Acétonitrile
aq	Aqueux
Bn	Benzyle
Boc	<i>t</i> -Butoxycarbonyle
BOM	Benzyloxyméthyle
bpy	2,2'-Bipyridine
Bt	Benzotriazole
Bu	Butyle
cat.	Catalyseur
CCDC	Cambridge Crystallographic Data Centre
CCM	Chromatographie sur couche mince
CDI	Carbonyldiimidazole
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène
DCE	1,2-Dichloroéthane
DCM	Dichlorométhane
DIAD	Diazodicarboxylate de diisopropyle
DIBAL	Hydruure de diisobutylaluminium
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
DMB	3,4-Diméthoxybenzyle
DMPU	1,3-Diméthyl-3,4,5,6-tétrahydro-2-pyrimidinone
DRX	Diffraction des rayons X
EDC	1-Éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide
EDTA	Acide éthylène diamine tétraacétique
éq	Équivalents
Et	Éthyle
Glc	Glucosyle
GP	Groupe protecteur
hν	Irradiation lumineuse

Hex	Hexanes
HPLC	Chromatographie en phase liquide à haute performance
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
IBX	Acide 2-iodoxybenzoïque
IR	Infrarouge
KHMDS	Bis(triméthylsilyle)amidure de potassium
LDA	Diisopropylamidure de lithium
LiHMDS	Bis(triméthylsilyle)amidure de lithium
<i>m</i> -CPBA	Acide <i>m</i> -chloroperbenzoïque
Me	Méthyle
MS	Spectrométrie de masse
Ms	Mésyle (méthanesulfonyle)
MTO	Méthyltrioxorhénium
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimide
NCS	<i>N</i> -Chlorosuccinimide
[Ox]	Oxydation
PDA	Barrette de photodiodes
PIDA	Diacétoxyiodo(benzène)
PIFA	[Bis(trifluoroacétoxy)iodo]benzène
Ph	Phényle
ppy	2-Phénylpyridine
Pr	Propyle
quant.	Rendement quantitatif
RCM	Métathèse avec fermeture de cycle
RMN	Résonance magnétique nucléaire
SEM	2-(Triméthylsilyl)éthoxyméthyl
t.a.	Température ambiante
TBAC	Clorure de tétrabutylammonium
TBDPS	<i>t</i> -Butyldiphénylsilyle
TBS	<i>t</i> -Butyldiméthylsilyle
Tces	2,2,2-Trichloroéthoxysulfonyl
TEMPO ⁺	2,2,6,6-Tétraméthyl-1-oxo-pipéridinium

TFA	Acide trifluoroacétique
TFE	2,2,2-Trifluoroéthanol
THF	Tétrahydrofuranne
TIPS	Tri <i>iso</i> -propylsilyle
Ts	Tosyle (<i>p</i> -Toluènesulfonyl)
Tse	2-(<i>p</i> -Toluènesulfonyl)éthyle
UV/vis	Ultraviolet/visible

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1.1. Influence de la substitution sur le réarrangement de type Lossen.....	12
Tableau 1.2. Conditions testées pour la RCM.....	16
Tableau 1.3. Influence des groupements fonctionnels sur le réarrangement des <i>N</i> -triflyloxylactames..	19
Tableau 2.1. Essais de formation d'un sel de diazonium à l'aide de N ₂ O.	29
Tableau 2.2. Effet de la substitution sur l'aryle du réactif d'iode(III) lors du réarrangement de 2.37 . ..	34
Tableau 2.3. Effet des ligands du réactif d'iode(III) et de l'acide utilisé lors du réarrangement de 2.43	36
Tableau 2.4. Effet de la quantité du réactif d'iode(III) lors du réarrangement de 2.43	37
Tableau 2.5. Optimisation finale des conditions de réarrangement avec le substrat 2.43	38
Tableau 2.6. Résultats des réarrangements des lactames présentés par un réactif d'iode(III).	43
Tableau 2.7. Effet du remplacement du MeOH par différents nucléophiles.	53
Tableau 2.8. Essais de réarrangement de type Beckmann de niveau d'oxydation supérieur.....	59
Tableau 3.1. Optimisation de la séquence de réactions de Knoevenagel/Michael pour former le composé 3.101	86
Tableau 3.2. Optimisation de la séquence de réduction puis de cyclisation sur le substrat 3.106	89
Tableau 3.3. Essais de réarrangement du substrat 3.85	91

LISTE DES FIGURES

Figure I.1. Les deux formes rotamériques possibles pour les amides acycliques.....	2
Figure I.2. Configurations Π_N et Σ_N d'un radical amidyle.	4
Figure I.3. Transitions possibles pour les <i>N</i> -chlorolactames.	6
Figure 2.1. Structure du MoOPH (2.1).....	21
Figure 2.2. Substrats utilisés dans les essais d'oxydation.	22
Figure 2.3. Réactifs d'iode(III) recyclables employés dans des réaction de type Hofmann.	25
Figure 2.4. Structure des iodanes 2.52 et 2.53	35
Figure 2.5. Structure plausible pour l'inconnu 2.95	48
Figure 2.6. Structures plausibles pour les inconnus 2.121 et 2.122	53
Figure 2.7. Structure des composés de réaction secondaire 2.128 et 2.129	56
Figure 2.8. Alignement des orbitales pour la stabilisation d'un acylnitrénium.	62
Figure 3.1. Structures proposée et avérée de la palau'amine.	63
Figure 3.2. Structure du tétraacétate de leucodrine.	64
Figure 3.3. Les sous-familles d'alcaloïdes pyrrole-imidazole.	65
Figure 3.4. Produits naturels comportant une portion bicyclique 5,5 <i>trans</i>	69
Figure 3.5. Structure par DRX de 3.86	81
Figure 3.6. Structure par DRX de 3.80	82
Figure 3.7. Structure du catalyseur 3.105	86
Figure 3.8. Structure du composé 3.110	89
Figure 3.9. Structure par DRX de 3.109	90
Figure 3.10. Structures des mésylates simples 3.112 et 3.113	92
Figure 3.11. Spectre d'absorption de pyrroles et de mésylates.	93
Figure 3.12. Structure par DRX de 3.114	95
Figure 3.13. Structure par DRX de 3.121	96
Figure 3.14. Structure par DRX de 3.84	100

LISTE DES SCHÉMAS

Schéma I.1.....	1
Schéma I.2.....	2
Schéma I.3.....	3
Schéma I.4.....	3
Schéma I.5.....	3
Schéma I.6.....	4
Schéma I.7.....	5
Schéma I.8.....	7
Schéma I.9.....	7
Schéma I.10.....	8
Schéma I.11.....	8
Schéma 1.1.....	10
Schéma 1.2.....	11
Schéma 1.3.....	13
Schéma 1.4.....	14
Schéma 1.5.....	15
Schéma 1.6.....	16
Schéma 1.7.....	16
Schéma 1.8.....	17
Schéma 1.9.....	17
Schéma 1.10.....	18
Schéma 2.1.....	22
Schéma 2.2.....	22
Schéma 2.3.....	23
Schéma 2.4.....	23
Schéma 2.5.....	24
Schéma 2.6.....	26
Schéma 2.7.....	26
Schéma 2.8.....	28
Schéma 2.9.....	28

Schéma 2.10.	30
Schéma 2.11.	31
Schéma 2.12.	31
Schéma 2.13.	32
Schéma 2.14.	32
Schéma 2.15.	38
Schéma 2.16.	40
Schéma 2.17.	40
Schéma 2.18.	41
Schéma 2.19.	41
Schéma 2.20.	42
Schéma 2.21.	42
Schéma 2.22.	42
Schéma 2.23.	46
Schéma 2.24.	47
Schéma 2.25.	48
Schéma 2.26.	48
Schéma 2.27.	49
Schéma 2.28.	49
Schéma 2.29.	51
Schéma 2.30.	51
Schéma 2.31.	54
Schéma 2.32.	55
Schéma 2.33.	57
Schéma 2.34.	57
Schéma 2.35.	57
Schéma 2.36.	58
Schéma 2.37.	60
Schéma 2.38.	62
Schéma 3.1.	66
Schéma 3.2.	67
Schéma 3.3.	70

Schéma 3.4.	71
Schéma 3.5.	72
Schéma 3.6.	73
Schéma 3.7.	74
Schéma 3.8.	75
Schéma 3.9.	76
Schéma 3.10.	77
Schéma 3.11.	77
Schéma 3.12.	78
Schéma 3.13.	78
Schéma 3.14.	79
Schéma 3.15.	79
Schéma 3.16.	81
Schéma 3.17.	82
Schéma 3.18.	83
Schéma 3.19.	83
Schéma 3.20.	84
Schéma 3.21.	85
Schéma 3.22.	88
Schéma 3.23.	91
Schéma 3.24.	94
Schéma 3.25.	96
Schéma 3.26.	97
Schéma 3.27.	97
Schéma 3.28.	98
Schéma 3.29.	99
Schéma 3.30.	99
Schéma 3.31.	100
Schéma 3.32.	101
Schéma 3.33.	102
Schéma 3.34.	103
Schéma 3.35.	104

Schéma C.1..... 105

Schéma C.2..... 106

Schéma C.3..... 107

INTRODUCTION

Depuis ce qui est considéré aujourd'hui comme la toute première synthèse d'une molécule organique avec la préparation de l'urée par Wöhler en 1828, les composés azotés ont toujours revêtu une importance primordiale pour les chimistes de synthèse.¹ Ces composés présentent en effet plusieurs attraits, que ce soit par leur omniprésence dans les produits naturels, leur activité biologique ou quelquefois simplement par le défi que représente leur synthèse. C'est pourquoi encore aujourd'hui, et ce depuis l'avènement de la synthèse, de nombreux groupes de recherche ont multiplié les efforts pour produire des manières toujours plus efficaces pour la formation de liens C–N et l'obtention de structures azotées complexes.

Bien qu'elles figurent parmi les plus vieilles réactions en chimie organique, les réactions de Lossen² et de Hofmann³ sont encore aujourd'hui des outils indispensables pour la synthèse de molécules azotées.⁴ Ces deux réactions permettent de générer un nouveau lien carbone-azote, respectivement à partir d'un dérivé d'acide hydroxamique ou d'amide. Le mécanisme général proposé de ces transformations est représenté au schéma I.1.

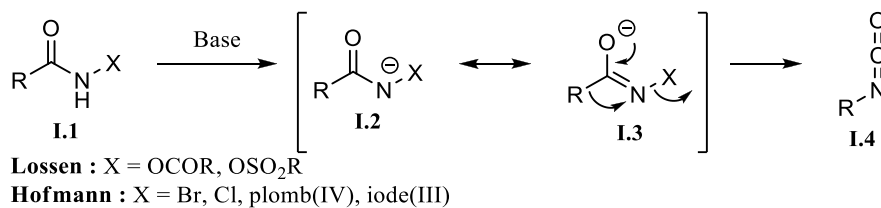


Schéma I.1.

Les isocyanates **I.4** ainsi formés peuvent ensuite être piégés par différents nucléophiles pour former, entre autres, des urées ou des carbamates. Dans le cas où le nucléophile impliqué est de l'eau, un acide carbamique est alors formé, qui lui-même se décompose rapidement en dioxyde de carbone et en amine correspondante. Il est aussi possible d'effectuer le réarrangement en l'absence de base, mais des températures beaucoup plus élevées sont alors requises.

Un mécanisme alternatif souvent proposé passe par l'intermédiaire nitrène **I.5** (schéma I.2). Par contre, des études mécanistiques indiquent que cet intermédiaire n'est probablement pas impliqué, au moins dans le cas des réarrangements de Hofmann⁵⁻⁸ et de Curtius.⁹ Ce dernier est similaire aux réarrangements de Lossen et de Hofmann présentés, mais avec le diazote comme groupement partant.

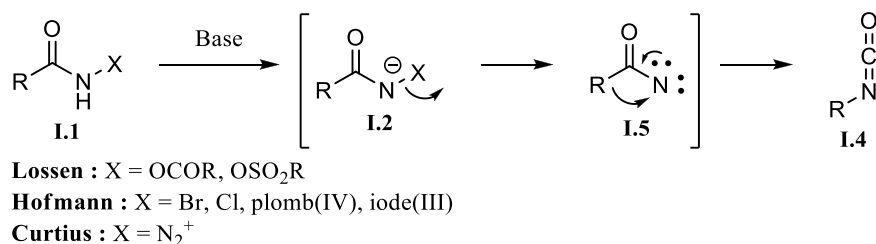


Schéma I.2.

Puisque la formation de l'anion amidate **I.2** procure une force motrice importante pour la réaction, le réarrangement des dérivés d'amides secondaires, dans lesquels il n'y a pas de proton sur l'atome d'azote, est évidemment beaucoup plus difficile. Par conséquent, à notre connaissance, un seul réarrangement de dérivé d'amide secondaire acyclique a été rapporté à ce jour, et ce avec un faible rendement.^{10,11} Le réarrangement de dérivés de lactames, amides secondaires par définition, a quant à lui été observé de façon indépendante dans quatre différents groupes, incluant le nôtre. Ceci peut être dû au fait que les dérivés d'amides acycliques peuvent exister sous deux formes rotamériques **I.6** et **I.7**. L'une d'elles, **I.7**, est non-réactive face à ce réarrangement puisque le lien qui migre doit absolument être aligné de manière antipériplanaire avec le groupe partant (figure I.1). Dans le cas des dérivés d'amides cycliques, cette condition est nécessairement remplie, ce qui favorise la migration.

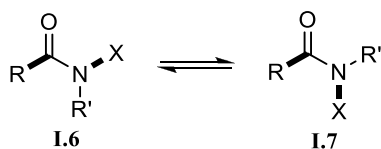


Figure I.1. Les deux formes rotamériques possibles pour les amides acycliques.

Le premier groupe à avoir observé un réarrangement de type Lossen sur un substrat cyclique est celui de Tardella qui démontrait en 1963 le réarrangement d'acides hydroxamiques cycliques comme **I.8** dans des conditions fortement acides et à très haute température pour isoler des amines telles que **I.9** (schéma I.3).¹²

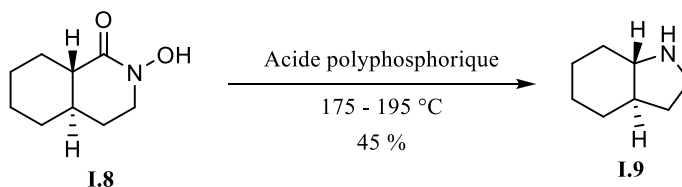


Schéma I.3.

En 1997, le groupe d'Edwards a aussi observé un réarrangement de ce type, cette fois de façon inattendue.¹³ Lors de la photolyse et de la thermolyse de l'analogue de stéroïde **I.10** pour tenter d'obtenir le produit d'élimination **I.11**, ils ont plutôt obtenu un mélange de composés incluant deux produits de contraction de cycle, soit **I.12** et **I.13** en rendements variés selon les conditions exactes utilisées (schéma I.4). Le premier est issu du réarrangement de type Lossen, le second d'un réarrangement de type Stieglitz (*vide infra*).

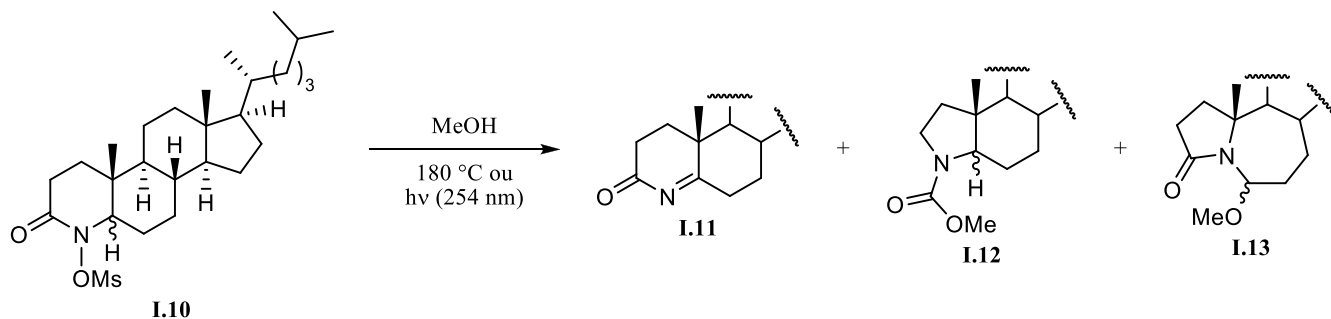


Schéma I.4.

Un troisième groupe, celui de Gu, a rapporté un réarrangement de type Curtius sur des substrats cycliques ultérieurement à nos premiers efforts vers l'étude de cette réaction. Contrairement aux groupes de Tardella et d'Edwards qui n'ont pas porté plus loin leurs investigations sur ces réarrangements, le groupe de Gu a été plus prolifique et poursuit activement ses travaux dans cet axe de recherche.¹⁴⁻¹⁷ Un exemple de leur méthodologie est reproduit au schéma I.5.

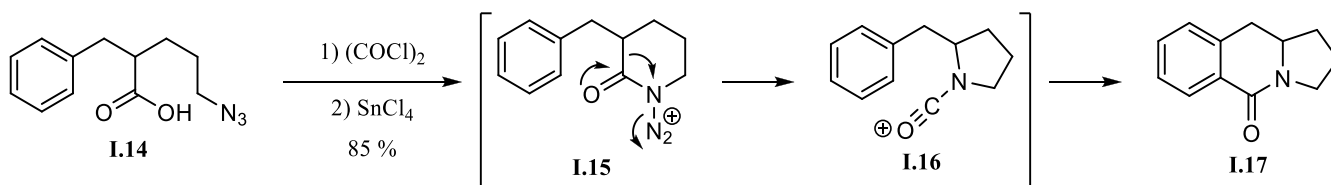


Schéma I.5.

Entre nos mains, un réarrangement de type Hofmann de substrats *N*-chlorolactames a été découvert accidentellement par Alexandre Drouin, qui travaillait alors sur l'étude des radicaux amidyles dans le groupe de Jean Lessard.¹⁸ Il était à ce moment connu que les radicaux amidyles existaient principalement dans deux configurations électroniques, les conformations Π_N , où le radical est porté par l'atome d'azote dans une orbitale π , et Σ_N , où le radical est aussi sur l'azote, mais dans une orbitale σ (**I.18** et **I.19** respectivement, figure I.2). Il était également connu que la conformation Π_N était la plus stable,¹⁹⁻²¹ et la réactivité de la conformation Σ_N avait déjà été démontrée.²² Par contre, aucun exemple de la réactivité d'un radical amidyle dans une conformation Π_N n'avait été rapportée, on ignorait donc si cette conformation était réactive ou inerte.^{23,24}

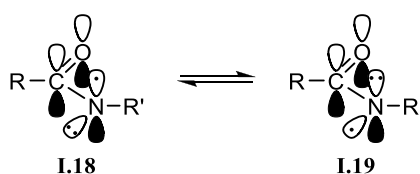


Figure I.2. Configurations Π_N et Σ_N d'un radical amidyle.

Pour le vérifier, Alexandre Drouin élaborait le modèle **I.20**, dans lequel seule la conformation Π_N est adéquatement positionnée par rapport à l'alcène latéral pour pouvoir effectuer une réaction d'addition, qui aurait dû donner le produit d'addition 5-*exo-trig* **I.21** ou 6-*endo-trig* **I.22** (schéma I.6). À sa grande surprise, aucun des deux produits attendus n'a été formé et la question de la réactivité de la conformation Π_N des radicaux amidyles n'a toujours pas été élucidée. Par contre, l'un des produits obtenus a pu être identifié comme étant le chlorure de carbamoyl **I.23**, un produit de réarrangement de type Hofmann. Le potentiel synthétique d'une telle transformation a très rapidement été reconnu et a mené à la naissance d'un nouveau projet étudié conjointement par les groupes de Jean Lessard et de Claude Spino.

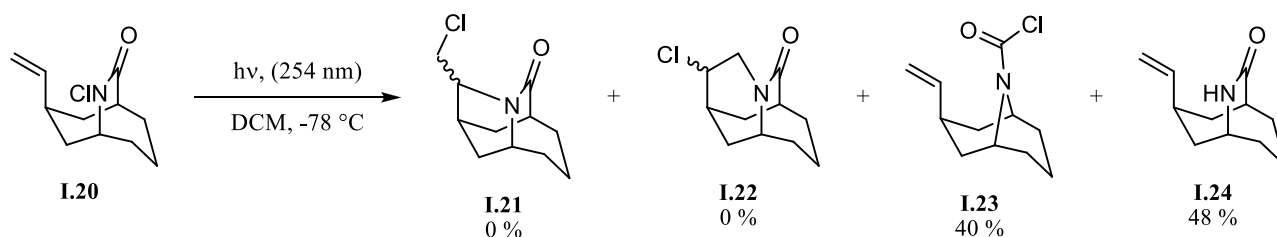


Schéma I.6.

Comme les *N*-chlorolactames sont connus pour être des précurseurs de radicaux amidyles en conditions de photolyse, de nouvelles hypothèses mécanistiques tenant compte de la formation de cet intermédiaire ont été proposées. Celle qui semble la plus plausible est présentée au schéma I.7 et nous croyons que, avec les *N*-chlorolactames, celle-ci remplace le mécanisme concerté généralement accepté pour les réactions de Lossen et Hofmann. On propose d'abord la formation du radical amidyle et du radical chlore dans une cage de solvation par clivage homolytique du lien N–Cl, suivie d'un transfert monoélectronique du radical amidyle vers le chlore concomitant avec la migration du carbone C-3 du cycle vers l'atome d'azote. Cette migration est aidée par le doublet électronique de l'oxygène du carbonyle, bien aligné avec l'orbitale antiliante du lien à briser, ce qui contribue à l'affaiblir. Le produit obtenu immédiatement après la migration est un ion *N*-acylium qui est ensuite piégé par l'anion chlorure généré au cours de la réaction. Le chlorure de carbamoyle peut ensuite être converti en carbamate par un traitement au méthanol en présence d'une base.

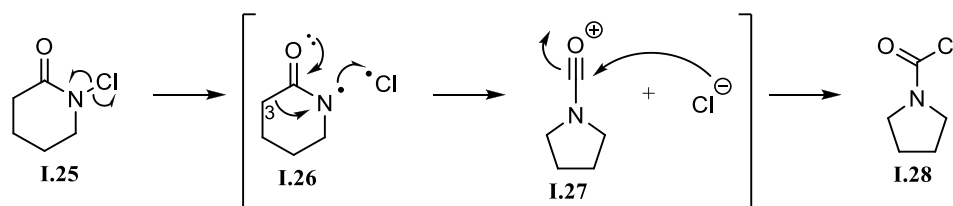


Schéma I.7.

D'un point de vue photophysique, peu de choses sont connues au sujet de la nature des transitions possibles suite à l'absorption d'un photon par les *N*-chlorolactames. On peut supposer trois types de processus photophysique possibles qui mèneraient à une réaction photochimique. La première (flèche A, figure I.3) serait une excitation vers un état électronique purement dissociatif, menant donc instantanément au bris du lien concerné. On peut aussi imaginer une transition de l'état fondamental vers un état non-dissociatif, mais à un état vibrationnellement excité au-delà du seuil de dissociation (flèche B). La dernière option serait à nouveau une transition vers un état électronique excité en deçà du seuil de dissociation. Cet état excité pourrait avoir un certain temps de vie, avant d'effectuer une conversion interne vers l'état électronique fondamental, mais dans un état vibrationnel hautement excité (flèches C). Ce processus correspondrait à une réaction accessible thermiquement, et où la lumière ne sert qu'à donner une quantité d'énergie vibrationnelle équivalente à un chauffage à très haute température au substrat. Une transition $n_N-\pi^*$, par exemple, pourrait montrer ce comportement.

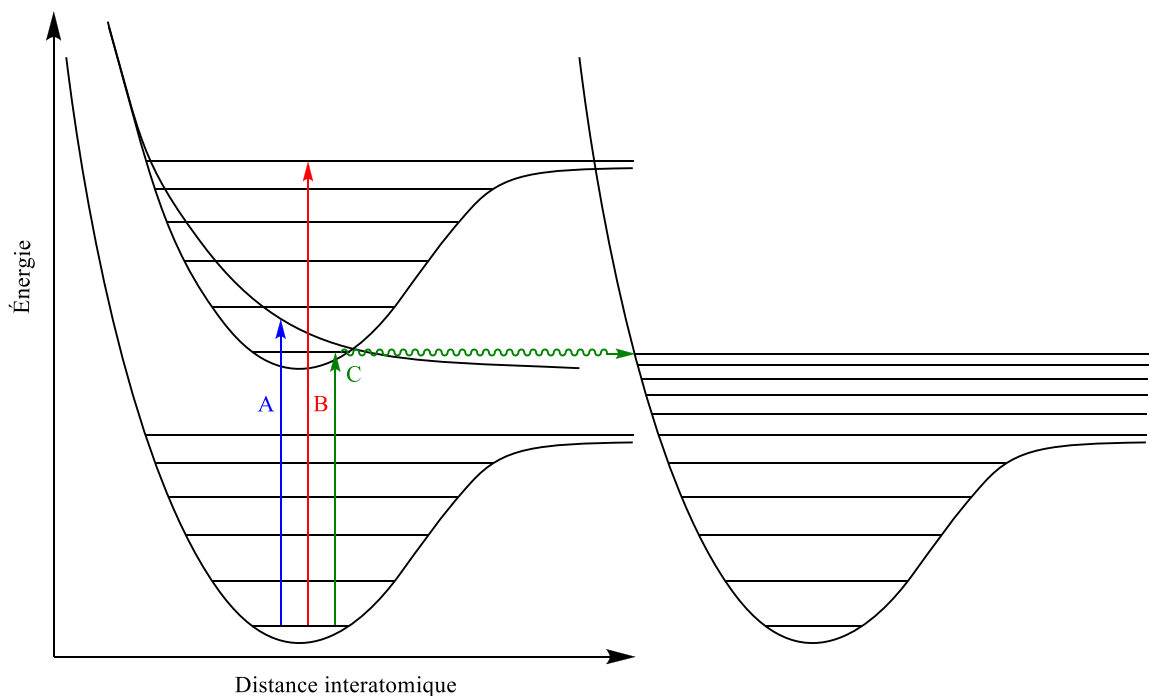


Figure I.3. Transitions possibles pour les *N*-chlorolactames.

Outre le produit **I.23**, la réaction initialement observée par Alexandre Drouin a aussi généré le lactame parent du *N*-chlorolactame de départ, **I.24**. Cette réaction a par la suite été observée pour tous les dérivés *N*-chlorolactames photolysés dans nos laboratoires et, dans tous les cas, le bilan de masse correspondant à la somme du rendement en produit de réarrangement et de celui en lactame parent est voisin de 100 %. Ce lactame parent peut être formé par l'un ou l'autre de deux mécanismes radicalaires en chaîne possibles, celui de Goldfinger (schéma I.8) ou de Bloomfield (schéma I.9), lorsque les radicaux chlore et amidyle diffusent hors de la cage de solvation.

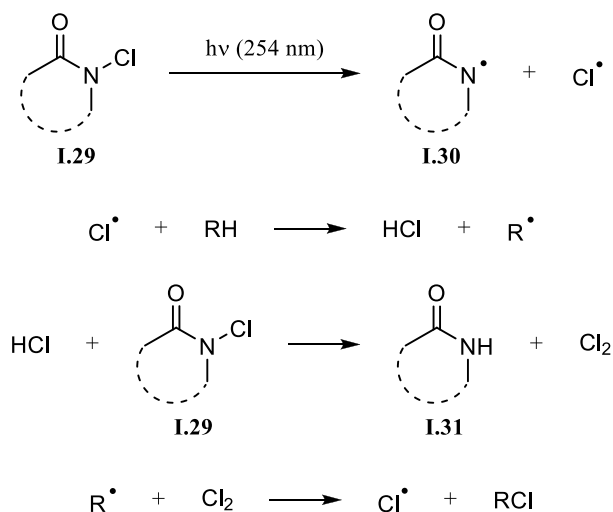


Schéma I.8.

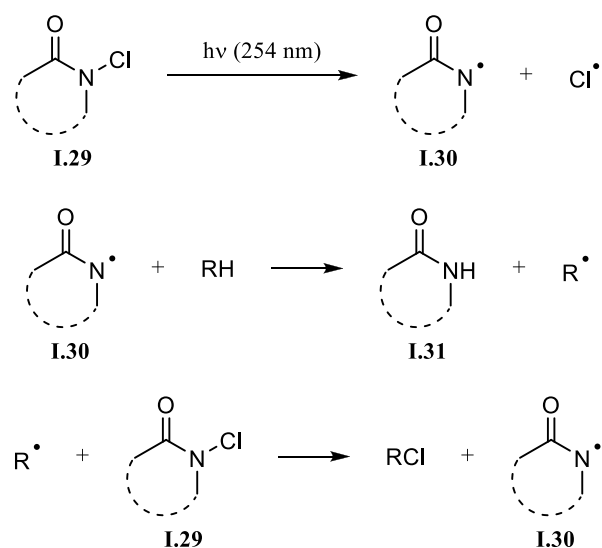


Schéma I.9.

Puisque la formation de ce lactame parent était problématique, de nouveaux groupes partants ont été testés pour tenter de limiter cette réaction secondaire. Ceci a mené à l'emploi du mésylate comme groupe partant. Avec les *N*-mésyloxylactames, le lactame parent n'est jamais observé et les rendements en contraction de cycle sont plus élevés que pour les *N*-chlorolactames. Par contre, les bilans de masse sont plus faibles qu'avec les *N*-chlorolactames, et aucun produit de réaction secondaire n'a pu être isolé. Aucune étude mécanistique n'a été faite avec les *N*-mésyloxylactames, mais nous croyons que le mécanisme du réarrangement serait le même, avec une scission homolytique du lien N–O, mais que le transfert monoélectronique vers le radical mésylate serait plus rapide que vers le radical chlore et

surpasserait largement la vitesse de diffusion hors de la cage de solvant. Les mécanismes de Goldfinger ou de Bloomfield menant au lactame parent seraient donc supprimés. Des réactions secondaires doivent cependant survenir à l'intérieur de la cage de solvant, mais celles-ci n'ont pas pu être identifiées.

Avec certains *N*-mésoxylactames, par exemple **I.32** (schéma I.10), deux produits de réarrangement ont été obtenus. L'un, **I.33**, est le produit du réarrangement de type Lossen habituellement observé et implique la migration du lien en bleu. Le second, **I.34**, provient de la migration de l'autre lien C–C bien aligné avec l'orbitale antiliante du groupe partant, représenté en rouge.

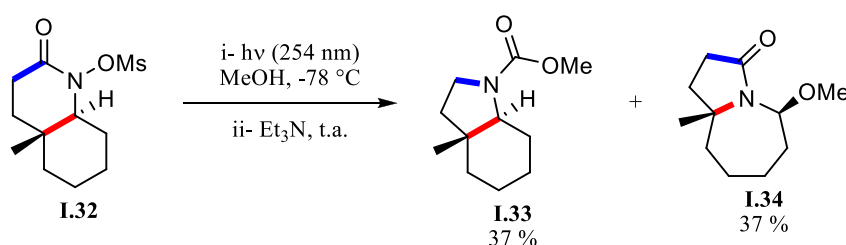


Schéma I.10.

Il s'agit là d'une migration de type Stieglitz, dont un exemple archétypal est représenté au schéma I.11.²⁵ À la différence de la migration de type Lossen ou de Hofmann, cette migration alternative ne bénéficie pas de l'assistance du doublet électronique d'un groupement carbonyle. Par contre, tout comme pour les réactions de Lossen et Hofmann, celle-ci est aussi favorisée par la formation préalable d'un anion sur l'azote. Les réactions de Stieglitz sans la formation d'un anion sont toutefois connues, et peuvent même s'effectuer dans des conditions douces lorsque l'amine est incorporée dans une structure cyclique,²⁶ et particulièrement bicyclique pontée.^{27–29}

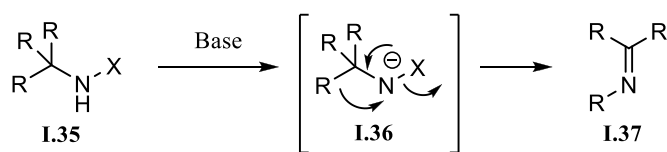


Schéma I.11.

En règle générale, entre nos mains, cette migration de type Stieglitz n'est observée que dans les cas où le carbone migrant et le carbone adjacent à l'azote, où se développe une charge partielle positive lors du réarrangement, sont substitués. C'est d'ailleurs le cas du substrat **I.10** étudié par le groupe d'Edwards et présenté au schéma I.4, qui a d'ailleurs mené entre autres au produit **I.13**, issu d'une migration de type

Stieglitz. Cette migration reste par ailleurs généralement minoritaire par rapport au réarrangement de type Lossen.

Après le développement du réarrangement des *N*-méthyloxylactames, le groupe a poursuivi l'exploration de différents groupes partants pour continuer à améliorer les performances de ce réarrangement. Peu avant le début des travaux décrits dans cette thèse, il a été découvert que le groupement triflate pouvait aussi être utilisé comme groupe partant. Tout comme pour les *N*-méthyloxylactames, aucune étude mécanistique approfondie n'a été faite avec les *N*-triflyloxylactames, mais nous supposons que le mécanisme serait encore une fois très similaire. Cette variation du réarrangement démontrait toutefois des caractéristiques jusqu'alors jamais observées avec les substrats précédemment étudiés.

CHAPITRE 1 : ÉTUDE DE L'ÉTENDUE DU RÉARRANGEMENT DES *N*-TRIFLYLOXYLACTAMES

1.1. Introduction – Le réarrangement des *N*-triflyloxylactames

À mon arrivée au laboratoire, j'ai joint mes efforts à ceux de Simon Pichette, alors étudiant au doctorat, qui travaillait sur l'étude du réarrangement des *N*-triflyloxylactames.^{30,31} Il avait à ce moment déjà pu obtenir des conditions optimisées pour ce réarrangement directement à partir des acides hydroxamiques cycliques en une séquence impliquant la formation des *N*-triflyloxylactames suivie du réarrangement en un seul pot réactionnel. Il avait aussi pu observer deux caractéristiques uniques aux *N*-triflyloxylactames : ces substrats peuvent se réarranger en conditions thermiques en plus des conditions photochimiques habituelles, et la régiosélectivité pour la migration de type Lossen ou de type Stieglitz peut être modulée avec le choix de la base employée. En effet, avec le substrat modèle **1.1**, il avait déterminé que le produit de migration de type Lossen **1.2** était observée exclusivement lorsque le DBU était employé comme base lors des deux étapes, alors que le ratio passait largement en faveur du produit de migration de type Stieglitz **1.3** lorsque la triéthylamine était utilisée (schéma 1.1). Tout comme pour les *N*-métyloxylactames, la migration de type Stieglitz n'est observée que pour les *N*-triflyloxylactames substitués à la fois sur le carbone migrant et sur celui adjacent à l'azote.

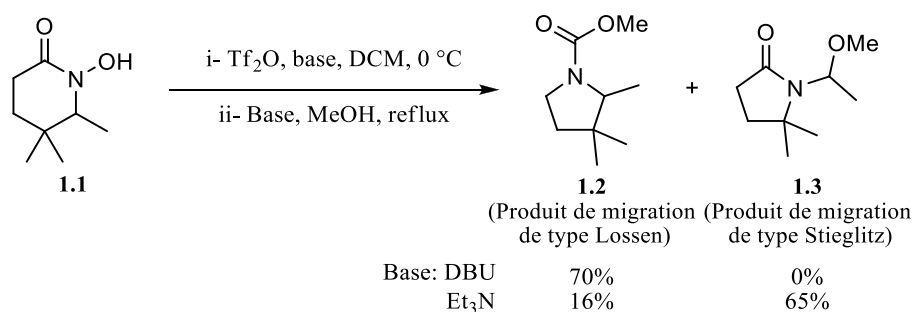


Schéma 1.1.

Une étude plus exhaustive de cet effet était alors en cours par Simon Pichette, mais d'autres questions telles que l'effet de la substitution sur le carbone migrant et la tolérance envers différents groupements fonctionnels demeuraient inexplorées.

1.2. Étude de l'effet de la substitution sur le centre migrant

Nous avons donc commencé par synthétiser des substrats, **1.8** et **1.12**, portant respectivement un ou deux substituants alkyles sur le carbone migrant. La synthèse a été effectuée telle que montrée au schéma 1.2. Bien qu'une synthèse pour ces mêmes composés avait déjà été développée lors de l'étude des *N*-métyloxylactames, quelques étapes diffèrent ici, notamment les conditions d'alkylation pour passer de la lactone **1.4** à **1.5** et **1.9**, et la fermeture de cycle dans les conditions de Mitsunobu pour passer des composés **1.6** et **1.10** à **1.7** et **1.11**, respectivement.

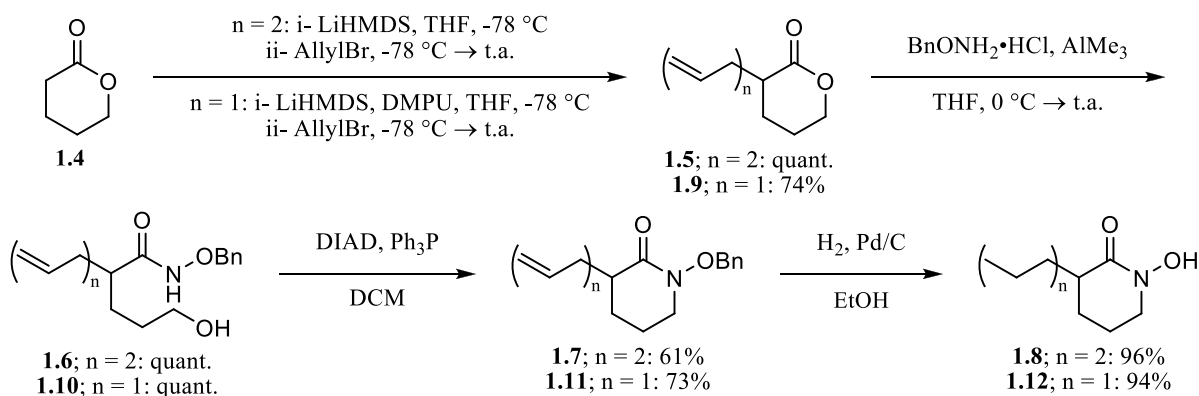
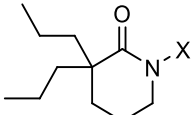
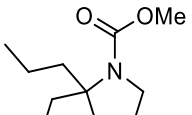
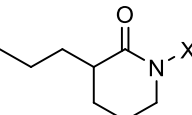
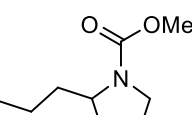
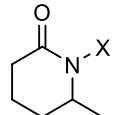
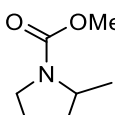


Schéma 1.2.

Une fois ces deux composés obtenus, ils ont pu être traités dans les conditions de réarrangement préalablement optimisées. Puisque la base avait un impact majeur sur la régiosélectivité du réarrangement, chaque substrat a été soumis à deux ensembles de conditions différentes, l'une en présence de triéthylamine (conditions B) et l'autre en présence de DBU (conditions C). Les résultats sont rapportés dans le tableau 1.1, aux côtés de ceux obtenus précédemment en conditions photochimiques (conditions A) avec le substrat *N*-métyloxylactame à titre comparatif (entrées 1 et 2).¹⁰ Les résultats de migration de type Lossen obtenus avec le substrat modèle **1.1**^{30,31} sont aussi reproduits pour compléter la série de substrats ayant des carbones C-3 di-, mono- ou non-substitués (entrée 3). La migration de type Stieglitz n'a été observée pour aucun des deux nouveaux substrat **1.8** et **1.12**, les rendements de cette migration pour le substrat modèle **1.1** sont donc donnés uniquement à titre indicatif entre crochets, mais ne seront pas pris en compte dans la discussion qui suit.

Tableau 1.1. Influence de la substitution sur le réarrangement de type Lossen.

Entrée	Substrat	Produit de type Lossen	Rendement de migration de type Lossen (%)		
			Conditions A ^a	Conditions B ^b	Conditions C ^c
1	 1.8 : X = OH 1.13 : X = OMs	 1.16	86	82	14
2	 1.12 : X = OH 1.14 : X = OMs	 1.17	77	39	51
3	 1.1 : X = OH 1.15 : X = OMs	 1.2	49 [12] ^d	16 [65] ^d	70 [0] ^d

a) X = OMs; i- hv (254 nm), MeOH -78 °C. ii- Et₃N, t.a. b) X = OH; i- Tf₂O, DCM, Et₃N. ii- MeOH, Et₃N, reflux c) X = OH; i- Tf₂O, DCM, DBU. ii- MeOH, DBU, reflux. d) Rendement en migration de type Stieglitz

À partir des *N*-méthyloxylactames, dans les conditions photochimiques A, une tendance claire se dessine, voulant que plus le centre migrant est substitué, plus le rendement de migration est élevé. La même tendance est observée dans les conditions thermiques B pour le réarrangement des *N*-triflyloxylactames en présence de triéthylamine, mais elle est cette fois beaucoup plus prononcée : le rendement est bon avec le centre disubstitué, mais une chute drastique est observée dès qu'un seul des groupements alkyles est retiré. Dans chaque cas, même lorsque le rendement global est faible, aucun autre produit de réaction n'a pu être isolé et identifié.

Cette tendance indique que les groupements stabilisant le mieux une charge positive possèdent une meilleure aptitude migratoire. Une telle tendance était attendue, car la même est observée pour la plupart des migrations d'un groupement carboné vers un hétéroatome électron-pauvre, que ce soit les réarrangements de Lossen^{32,33} et Hofmann^{5,34} classiques ou celui de Baeyer-Villiger,³⁵ par exemple. Par ailleurs, les substrats *N*-chlorolactames démontraient exactement le même comportement.¹⁰

Par contre, un résultat complètement inattendu a été observé dans les conditions C thermiques et employant le DBU comme base. Dans ce cas, la tendance s'est trouvée complètement inversée : le substrat **1.1** avec un carbone C-3 non-substitué a donné un rendement de migration de type Lossen plus élevé que celui du substrat monosubstitué **1.12**, le rendement avec ce dernier étant plus élevé que celui obtenu avec le substrat disubstitué **1.8**.

Pour expliquer ce changement, nous proposons que le mécanisme opérant dans le cas de chacune des bases soit différent. Dans le cas où la triéthylamine est utilisée, nous croyons que le mécanisme proposé antérieurement serait celui impliqué, soit la migration suivie du piégeage par un nucléophile, puis de la neutralisation du proton acide par la base (schéma 1.3).

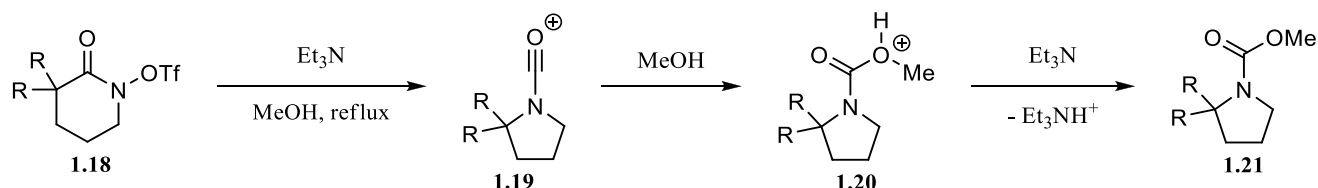


Schéma 1.3.

Dans le cas des conditions employant le DBU, nous croyons que sa basicité plus élevée que celle de la triéthylamine (pK_a calculé dans l'eau de 13.5 et ~ 11.1 respectivement)^{36,37} permettrait une activation du nucléophile, qui pourrait alors attaquer plus facilement le carbonyle et former un intermédiaire tétraédrique, tel que montré au schéma 1.4. À partir de cet intermédiaire tétraédrique, le réarrangement pourrait avoir lieu par un mécanisme de type quasi-Favorskii. Dans ce cas, une position 3 plus substituée gênerait stériquement l'attaque du méthanol sur le carbonyle, ce qui ralentirait la réaction globale et pourrait mener à des réactions secondaires diminuant le rendement observé. Nous avons aussi considéré la possibilité que ce soit le DBU plutôt que le méthanol qui attaque le carbonyle. Par contre, les mesures de nucléophilie obtenues par le groupe de Mayr^{38,39} indiquent que la triéthylamine est plus nucléophile que le DBU, ce qui devrait conduire au résultat contraire à celui observé.

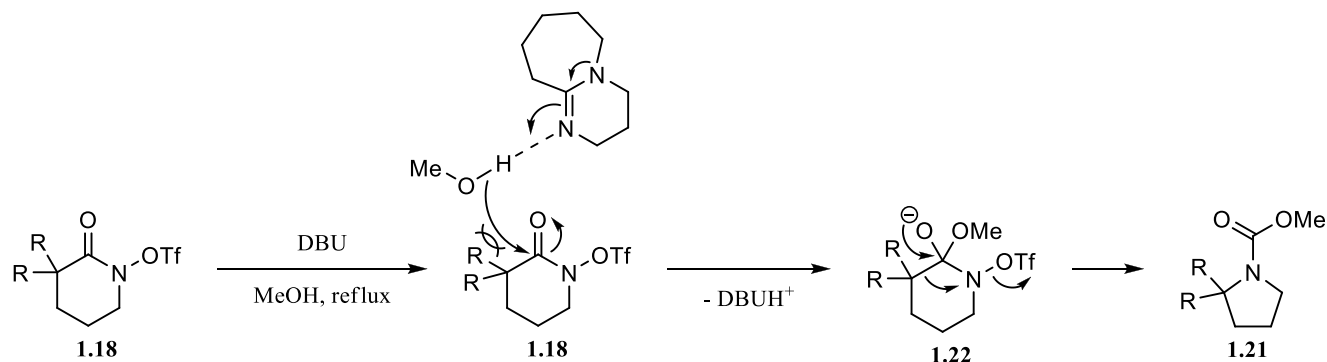


Schéma 1.4.

Dans le cas où la migration de type Stieglitz est aussi possible, ce même changement de régime mécanistique pourrait expliquer la régiosélectivité observée. Dans le cas où la triéthylamine est utilisée, la migration du groupement le plus substitué a lieu, suivant l'aptitude migratoire naturelle des deux positions en compétition. Dans le cas où le DBU est employé, on peut supposer que la migration de type quasi-Favorskii serait plus rapide que la migration suivant les mécanismes de Lossen ou Stieglitz classiques et que seule la migration de type Lossen, et non la migration de type Stieglitz, pourrait être accélérée de la sorte.

Ces hypothèses restent à être confirmées ou infirmées puisqu'aucune étude mécanistique n'a été faite. Pour tenter d'éclaircir la question, des études cinétiques pourraient être effectuées. En effet, dans le mécanisme proposé en présence de DBU et présenté au schéma 1.4, deux options sont envisageables : l'étape lente pourrait être l'addition sur le carbonyl du méthanol activé par le DBU, la migration qui suit étant rapide, ou bien la migration est l'étape lente et l'addition serait rapide et réversible. Dans le premier cas, le méthanol et la base sont tous deux impliqués directement dans l'étape lente, alors que dans le deuxième, on devrait observer un pré-équilibre à l'état stationnaire à la première étape, qui elle implique la base et le méthanol. Dans ces deux cas, la vitesse de réaction devrait être dépendante de la concentration en méthanol et en base. Par contre, celle correspondant au mécanisme tel que postulé avec la triéthylamine et présenté au schéma 1.3 ne devrait pas l'être, l'implication de la base ne survenant seulement qu'après l'étape cinétiquement déterminante qui est la migration. La mesure des vitesses initiales de réaction en fonction de la concentration de la base devrait donc montrer un comportement différent si un changement de mécanisme a bel et bien lieu avec le changement de la base.

1.3. Étude de la tolérance des groupements fonctionnels

Par la suite, nous nous sommes penchés sur la synthèse de substrats fonctionnalisés pour évaluer la tolérance des conditions envers divers groupements fonctionnels. Comme un sel de triflate d'ammonium est généré au fil de la réaction, nous avons entre autres voulu vérifier la stabilité de groupements sensibles à l'acide, tels les acétals et les éthers silylés, dans les conditions réactionnelles. Nous avons donc conçu les substrats **1.23-1.25** portant ces groupements, ainsi qu'un groupement ester et un époxyde. Nous avons choisi ces substrats en particulier pour des raisons de facilité de synthèse, puisqu'ils étaient tous disponibles par une approche divergente à partir d'un précurseur commun, **1.26**, qui semblait facile d'accès (schéma 1.5).

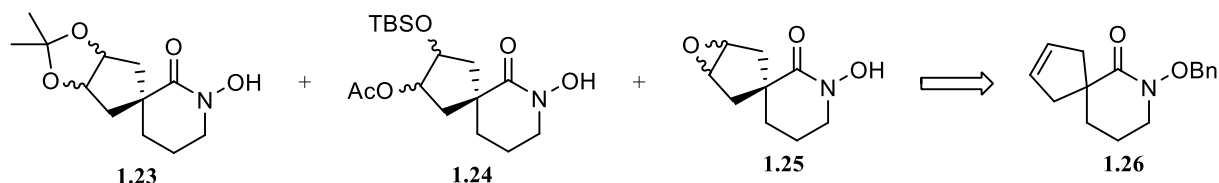


Schéma 1.5.

La synthèse du précurseur commun **1.26** a été possible en une étape de métathèse avec fermeture de cycle (RCM) à partir de la molécule **1.7** (schéma 1.6), elle-même employée comme intermédiaire dans la synthèse du précurseur disubstitué **1.8** de l'étude précédente. L'optimisation des conditions de cette RCM a toutefois été nécessaire, puisque les conditions classiques menaient à une réaction lente et incomplète. L'ajout d'une grande quantité du catalyseur, soit l'addition de 3 portions de 3 mol% chacune, n'ont pas permis d'obtenir une réaction plus efficace (tableau 1.2, entrée 1). Même en changeant de solvant de façon à pouvoir chauffer le milieu réactionnel à plus haute température, la réaction est demeurée lente et très peu de conversion a été observée. La réaction n'a donc pas été parachevée (entrée 2). Nous avons envisagé que le problème pourrait provenir d'une complexation intramoléculaire du catalyseur de ruthénium par le carbonyle nucléophile de l'acide hydroxamique après la première étape de métathèse (schéma 1.7). Pour contrecarrer cet effet, nous avons testé l'ajout d'acides de Lewis pour déplacer l'équilibre de cette complexation et ainsi libérer le catalyseur et lui permettre de compléter le cycle catalytique. Dans le DCM, l'isopropanolate de titane n'a pas amélioré le résultat (entrée 3), alors que le bromure de zinc a complètement inhibé la réaction (entrée 4). Finalement, l'utilisation de l'isopropanolate de titane dans le toluène, même à la température ambiante, avec une quantité catalytique de l'acide de

Lewis et une seule portion du réactif de Grubbs, a mené à une réaction complète et un très bon rendement (entrée 5). Ces conditions ont pu être employées à plus grande échelle en conservant un excellent rendement (10.6 g, 37.2 mmol; 93 %).

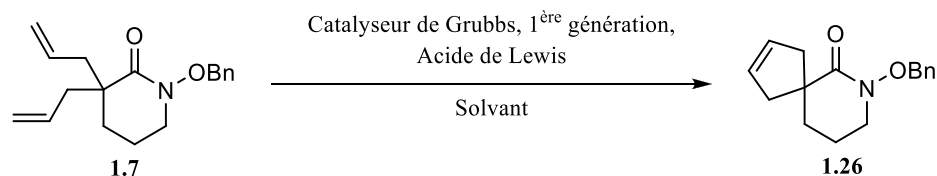


Schéma 1.6.

Tableau 1.2. Conditions testées pour la RCM.

Entrée	Solvant (température)	Acide de Lewis (éq)	Quantité de catalyseur	Rendement ^a (%)
1	DCM (40 °C)	-	3 × 3 mol%	48 (67)
2	PhMe (110 °C)	-	1 × 3 mol%	produit pas isolé
3	DCM (40 °C)	Ti(Oi-Pr) ₄ (1,00)	2 × 3 mol%	39 (69)
4	DCM (40 °C)	ZnBr ₂ (1,00)	2 × 3 mol%	0
5	PhMe (t.a.)	Ti(Oi-Pr) ₄ (0,30)	1 × 3 mol%	86

a) Le nombre entre parenthèses représente le rendement corrigé en fonction du produit de départ récupéré.

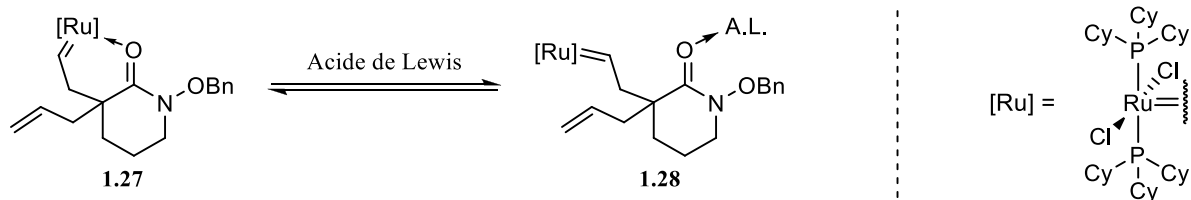
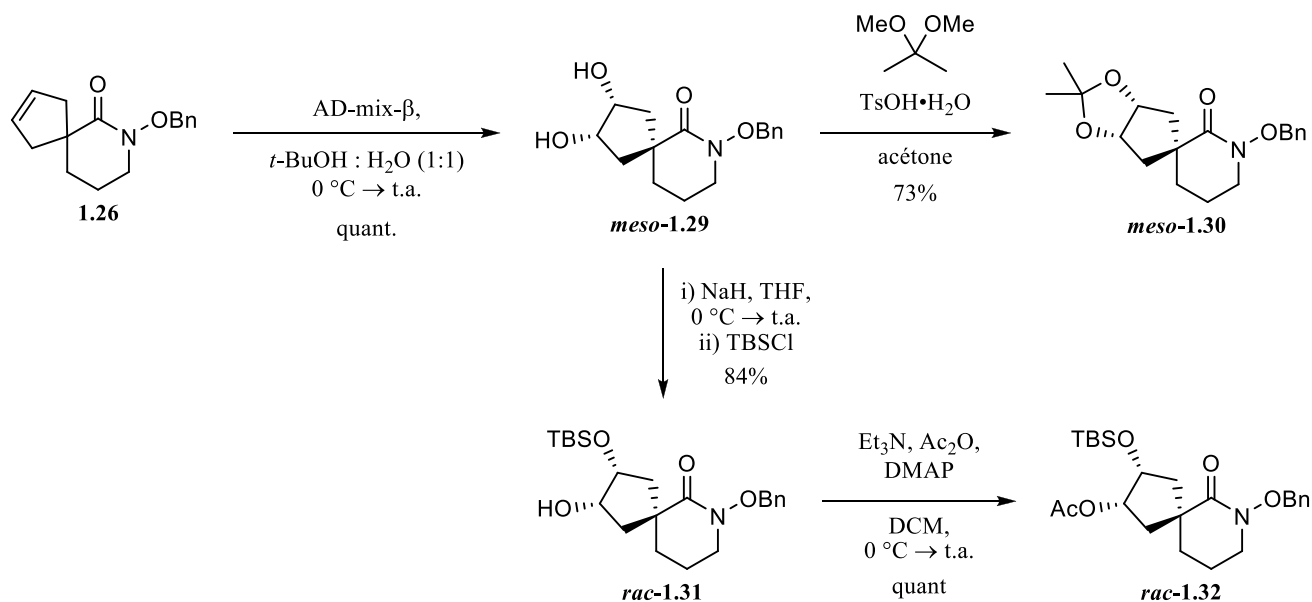


Schéma 1.7.

Une fois le composé **1.26** obtenu en quantité suffisante, nous avons pu obtenir les substrats désirés à partir d'une dihydroxylation de Sharpless ne menant qu'à un seul diastéréoisomère du composé diol **1.29** (schéma 1.8). Par la suite, ce diol a été protégé soit sous forme d'acétal (**1.30**) ou d'éther silylé et d'ester (**1.32**).



Pour obtenir le substrat époxyde désiré **1.25**, toujours à partir du même intermédiaire commun **1.26**, nous avons d'abord tenté des conditions classiques d'époxydation en utilisant le *m*-CPBA. Cette réaction a relativement bien fonctionné, donnant les deux diastéréoisomères **1.33** et **1.34** dans un rendement combiné de 75 % (schéma 1.9). Malheureusement, le diastéréoisomère majoritaire **1.34** fourni par cette réaction s'est avéré instable et il nous a été impossible de poursuivre la synthèse avec lui. Le diastéréoisomère minoritaire **1.33**, quant à lui, semblait stable, mais n'avait été obtenu qu'en relativement petite quantité. Nous avons donc évalué une autre méthode d'époxydation employant une catalyse au méthyltrioxorhénium (MTO). À notre grande satisfaction, cette méthode a donné un rendement combiné encore plus élevé et un ratio diastéréoisomérique favorisant largement le plus stable des deux diastéréoisomères. Nous croyons que ce changement du ratio diastéréoisomérique peut s'expliquer par une attaque de la face la moins encombrée dans le cas de l'époxydation par le MTO, alors que le *m*-CPBA peut effectuer un pont hydrogène avec le carbonyle et ainsi être livré sur l'autre face.

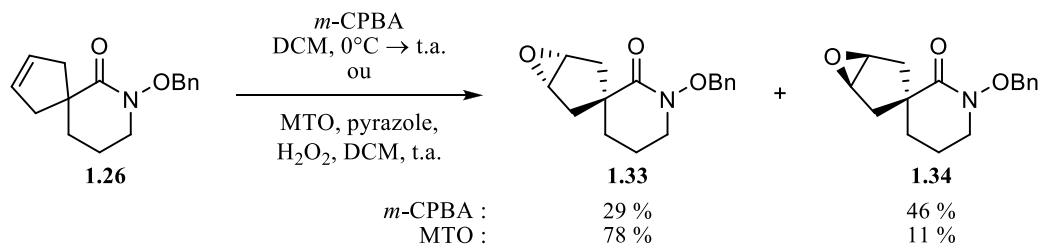


Schéma 1.9.

Chacun des trois acides hydroxamiques benzylés ont ensuite pu être déprotégés dans des conditions standard d'hydrogénolyse pour fournir les précurseurs souhaités (schéma 1.10).

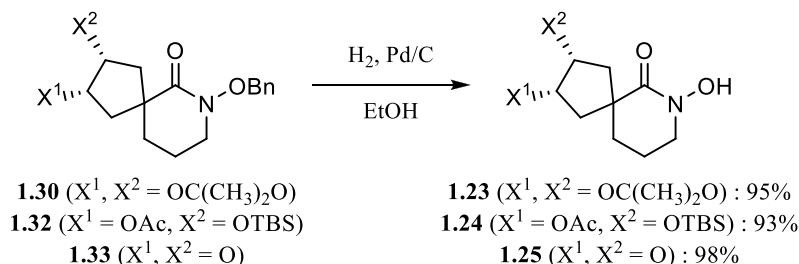


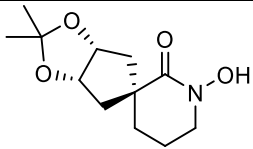
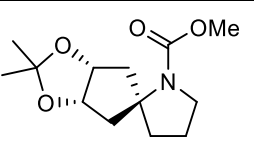
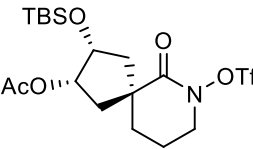
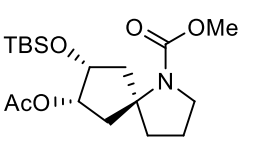
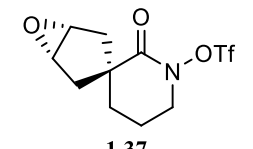
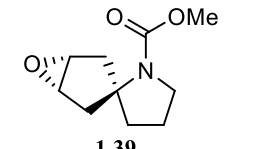
Schéma 1.10.

Les substrats obtenus ont ensuite été soumis aux conditions de triflylation et de réarrangement en un seul pot réactionnel. Dans le cas du substrat acétal **1.23** (tableau 1.3, entrée 1), le comportement attendu pour un centre migrant disubstitué a été observé, avec la triéthylamine donnant un meilleur résultat que le DBU. Par ailleurs, la présence du groupement fonctionnel n'a pas semblé affecter négativement le résultat. Dans le cas des deux autres substrats, **1.24** et **1.25**, par contre, aucun produit de réaction n'a pu être isolé dans ces conditions; seule de la décomposition a été observée (non montré dans le tableau 1.3). Craignant que le *N*-triflyloxylactame formé soit instable, nous avons tenté une procédure en deux pots réactionnels, avec une purification par chromatographie éclair sur gel de silice des intermédiaires *N*-triflyloxylactames **1.36** et **1.37**. Dans le cas de chacun des deux substrats, cette triflylation a donné des rendements très variables d'un essai à l'autre, ce qui supporte l'hypothèse de l'instabilité de cet intermédiaire.

Chacun des *N*-triflyloxylactames **1.36** et **1.37** a ensuite été mis dans les conditions de réarrangement (entrées 2 et 3). Encore une fois, les rendements ont été plutôt variables d'un essai à l'autre. Par contre, les rendements maximaux obtenus pour chacun étaient très acceptables, ce qui démontre que les conditions de réaction en elles-mêmes ne sont probablement pas responsables pour les rendements faibles parfois observés. La différence de rendement d'un essai à l'autre doit être dû à l'instabilité intrinsèque des *N*-triflyloxylactames et peut donc dépendre, par exemple, du temps écoulé entre la purification de l'intermédiaire et le lancement de la réaction ou des impuretés résiduelles dans le produit de départ après la purification. De plus, dans les deux cas, le rendement en présence de DBU a été plus élevé qu'attendu

pour un substrat portant un centre migrant disubstitué, bien que ce comportement nous soit difficilement explicable.

Tableau 1.3. Influence des groupements fonctionnels sur le réarrangement des *N*-triflyloxylactames.

Entrée	Substrat	Produit	Rendement (%)	
			Et ₃ N	DBU
1	 1.23	 1.35	77 ^a	33 ^a
2	 1.36	 1.38	63-70 ^b	63 ^b
3	 1.37	 1.39	46-66 ^b	43-58 ^b

a) Conditions : i- Tf₂O, DCM, Base. ii- MeOH, Base, reflux. b) Conditions : MeOH, Base, reflux.

1.4. Conclusion

À la vue de ces résultats, il est clair que le réarrangement des *N*-triflyloxylactames, conjointement avec celui des *N*-métyloxylactames, présente un outil efficace pour la synthèse d'une grande variété d'hétérocycles azotés. Avec le choix des conditions appropriées, la contraction de cycle procède avec des rendements utiles, que le centre migrant soit disubstitué (en utilisant le réarrangement des *N*-triflyloxylactames en présence de triéthylamine), monosubstitué (en utilisant le réarrangement photochimique des *N*-métyloxylactames) ou non-substitué (en utilisant le réarrangement des *N*-triflyloxylactames en présence de DBU). La capacité à contrôler la régiosélectivité pour le réarrangement de certains *N*-triflyloxylactames ouvre aussi de nombreuses nouvelles possibilités d'applications qui n'existaient pas avec les *N*-métyloxylactames.

En ce qui a trait à l'étendue de la réaction, nous avons pu démontrer que les conditions en elle-même tolèrent une large gamme de groupements fonctionnels. Le problème potentiel réside alors dans la stabilité de l'intermédiaire formé : celui-ci a parfois dû être isolé et purifié, et même une fois purifié, une plus grande variabilité a été observée dans les rendements obtenus d'un essai à l'autre.

Malgré les avantages certains que présente le réarrangement des *N*-triflyloxylactames et des *N*-métyloxylactames comparativement au réarrangement des *N*-chlorolactames correspondants, la synthèse des substrats dérivés d'acides hydroxamiques cycliques n'est pas sans son lot de problèmes. Nous avons donc entrepris d'explorer de nouvelles approches dans le but de solutionner ce problème.

CHAPITRE 2 : DÉVELOPPEMENT D'UN RÉARRANGEMENT DIRECT DES LACTAMES PROMU PAR UN RÉACTIF D'IODE(III)

2.1. Introduction – Oxydation des lactames et réarrangement des amides promu par l'iode(III)

Depuis que nous avons commencé à utiliser des substrats dérivés des acides hydroxamiques cycliques, quelques problèmes de synthèse sont devenus apparents. Contrairement au cas des *N*-chlorolactames que l'on pouvait obtenir facilement par chloration directe d'un lactame, peu de méthodes d'oxydation pour obtenir des acides hydroxamiques ont été rapportées. La méthode la mieux documentée pour effectuer cette transformation utilise le MoOPH (**2.1**, figure 2.1).^{40,41} Par contre, les temps de réaction sont souvent de plusieurs jours et les rendements sont plutôt faibles. De plus, l'acide hydroxamique formé est un bon complexant pour le molybdène, la procédure de parachèvement implique donc un traitement avec une solution saturée en sel de sodium d'EDTA et une longue extraction en continu pour réussir à récupérer le produit désiré. Après la parution de la publication originelle pour cette oxydation, des exemples d'applications ont rapporté des rendements significativement supérieurs, mais les problèmes associés aux longs temps de réaction et à la difficulté à obtenir l'acide hydroxamique libre plutôt qu'un hydroxamate de molybdène persistent.^{42,43} Entre nos mains, des rendements comparables n'ont jamais pu être obtenus.

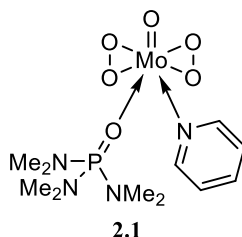


Figure 2.1. Structure du MoOPH (**2.1**).

Les approches alternatives pour obtenir les acides hydroxamiques cycliques sont détournées. Par exemple, l'une des méthodes qui a été abondamment utilisée par notre groupe implique l'ouverture d'un substrat lactonique tel que **1.4** par une hydroxylamine protégée pour donner **2.2**. Sa fermeture par déplacement d'un mésylate ou d'un alcool en conditions de Mitsunobu permet d'obtenir l'acide hydroxamique désiré **2.3**. En plus d'ajouter des étapes à la synthèse des précurseurs, cette méthode n'est pas sans problèmes puisque la fermeture du cycle s'accompagne parfois d'une attaque compétitive par

l'oxygène du carbonyle de l'acide hydroxamique pour donner l'hydroximate **2.4** (schéma 2.1).¹⁰ Il était donc justifié de dédier des efforts au développement d'une méthode efficace d'oxydation des lactames.

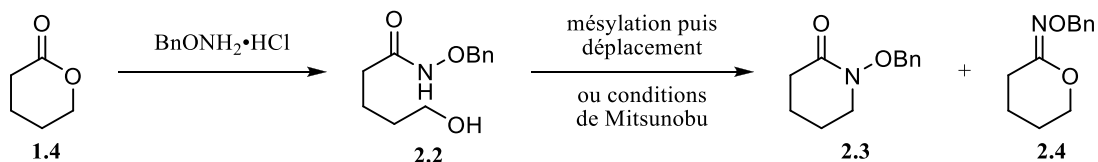


Schéma 2.1.

Plusieurs approches d'oxydation directe de lactames en acides hydroxamiques ont donc été explorées avant mon arrivée au laboratoire par Alexandre Drouin et Simon Pichette.^{18,31} Ils ont utilisé des combinaisons de différents dérivés de lactames (**2.5-2.10**, figure 2.2) et une vaste gamme de réactifs d'oxygène électrophile (divers peroxydes, *m*-CPBA, Oxone[®], DMDO, oxaziridine de Davis) pour arriver à leurs fins. Aucune des méthodes testées n'a été efficace et chacune a plutôt redonné le produit de départ intouché ou bien mené à des produits de suroxydation ou de décomposition.

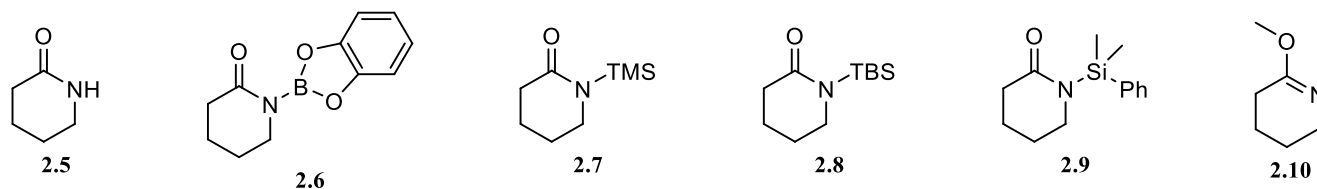


Figure 2.2. Substrats utilisés dans les essais d'oxydation.

Une autre méthode qui a été explorée implique l'utilisation d'un iode(III). Il avait été envisagé que la complexation de l'iode par l'oxygène du δ -valérolactame **2.5** ou de son dérivé silylé **2.7** pouvait mener au complexe **2.12** qui pourrait ensuite fournir le dérivé d'acide hydroxamique cyclique correspondant **2.13** tel que représenté au schéma 2.2. Malheureusement, encore une fois, aucun produit d'oxydation n'a pu être isolé lors du traitement des substrats **2.5** ou **2.7** avec différents réactifs d'iode(III).³¹

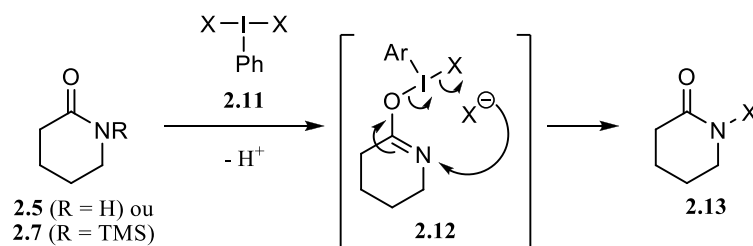


Schéma 2.2.

Bien que cette approche n'ait pas fonctionné pour l'oxydation des lactames, l'emploi de réactifs d'iode(III) a plusieurs précédents pour effectuer directement des réarrangements de Hofmann. Le groupe de Venkatasubramanian a rapporté en 1975 le premier exemple de réarrangement de type Hofmann promu par un tel réactif sur des dérivés d'aniline.⁴⁴ Ils ont utilisé le PIDA comme oxydant et l'acide acétique glacial comme solvant, ce qui leur a permis d'isoler le produit acétylé **2.18** (schéma 2.3). D'autres chercheurs ont par la suite mis en doute l'obtention de ce composé, car on supposait que ce produit était formé par l'intermédiaire de l'aniline correspondante, qui devrait s'oxyder à son tour rapidement en présence d'un réactif d'iode(III).⁴⁵ Il est toutefois possible que l'acétanilide **2.18** soit plutôt formée directement à partir de l'isocyanate **2.15** sans passer par l'aniline en suivant le mécanisme plausible présenté au schéma 2.3. Cet acétanilide serait beaucoup plus difficile à oxyder qu'une aniline et devrait tolérer sans problèmes les conditions réactionnelles.

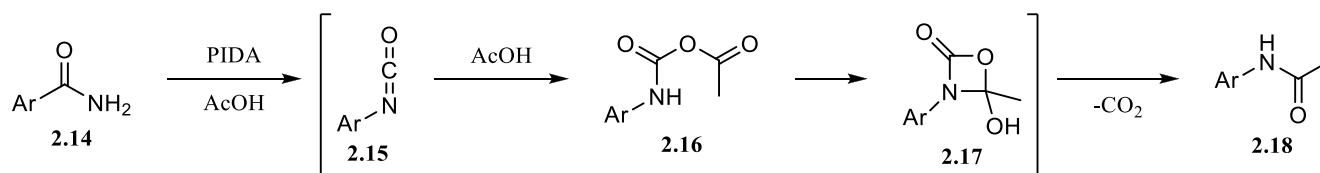


Schéma 2.3.

Le groupe de Loudon a ensuite développé une version similaire utilisant le PIFA en milieu aqueux pour réussir à isoler les sels d'ammonium des amines produites **2.21** (schéma 2.4).^{45,46} Conformément aux critiques formulées pour la méthode de Venkatasubramanian, ces deuxièmes conditions n'ont été applicables qu'à la formation des amines aliphatiques, les anilines se décomposant aussitôt formées.

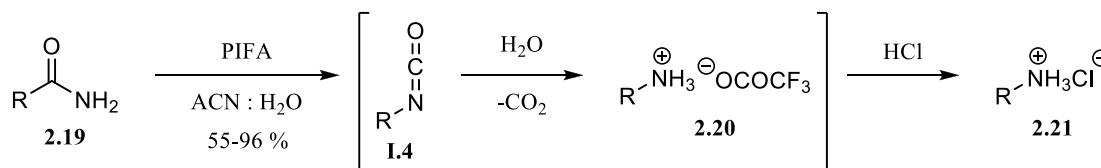


Schéma 2.4.

Les groupes de Venkatasubramanian et de Loudon ont tous deux effectué des études mécanistiques.^{44,47} Leurs conclusions combinées peuvent être illustrées tel que représenté au schéma 2.5. En milieu aqueux, il est proposé que le réactif d'iode(III), PIDA ou PIFA **2.11**, soit à l'équilibre avec sa forme hydrolysée **2.22**, ou bien une forme bis-iodane, **2.23**. Lorsque la réaction a lieu en présence d'eau, c'est l'une de ces

deux formes hydrolysées qui est considérée active pour effectuer le réarrangement. Chacun de ces réactifs peut former deux complexes avec l'amide, en équilibre avec les produits de départ : un complexe lié par l'oxygène **2.24**, qui ne mènerait à aucune réaction constructive, et un lié par l'azote, **2.25** (ou **2.26**), qui peut mener à l'isocyanate attendu. Comme la réaction a lieu en milieu acide – du TFA ou de l'acide acétique est généré au cours de la réaction – il est impossible de former l'anion nécessaire à la migration formé dans les conditions standard du réarrangement de Hofmann. Toutefois, aucun des deux groupes ne considère la migration vers l'azote sans déprotonation pour former un ion acylium comme il doit se produire pour le réarrangement des lactames. Ils proposent plutôt une déprotonation concomitante avec la migration du lien C–C vers l'azote et l'élimination réductrice de l'iodobenzène. Cette déprotonation pourrait être effectuée par de l'eau présente ou par l'amine issue de l'hydrolyse de l'isocyanate formé, s'il y a lieu (flèche bleue). Alternativement, une déprotonation intramoléculaire par le carbonyl de l'acide formé a aussi été proposée (flèche rouge), mais ne pourrait probablement avoir lieu qu'à partir de la conformation **2.26** du complexe, plus haute en énergie que **2.25**. La migration du lien C–C est l'étape lente et cinétiquement déterminante de la réaction, et mène directement à l'isocyanate attendu **I.4**. D'autre part, la formation d'un nitrène **I.5** à partir du complexe **2.25** ou **2.26** qui se réarrangerait ensuite pour donner l'isocyanate a été exclu sur la base d'études cinétiques de type Hammett.⁴⁴

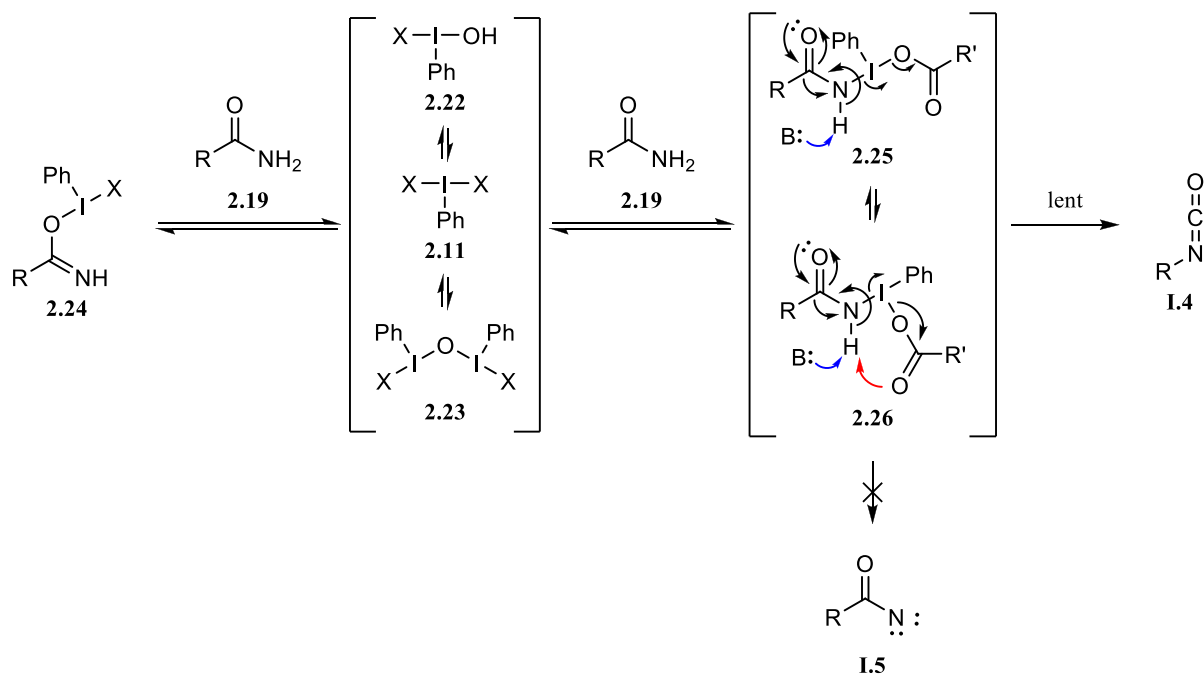


Schéma 2.5.

Depuis, plusieurs groupes ont développé des modifications et améliorations à ce type de réarrangement promu par l'iode(III). Parmi ceux-ci, le groupe de Moriarty a été le premier à publier l'utilisation de conditions basiques dans un solvant alcoolique pour convertir *in situ* les isocyanates en carbamates.⁴⁸ Ces conditions fonctionnent avec les amines aromatiques, puisque le piégeage sous forme de carbamate évite la formation d'une aniline oxydable.

D'autres groupes ont tenté de simplifier la procédure et de rendre les conditions plus vertes en utilisant des réactifs facilement recyclables (Figure 2.3). Une approche a été de générer espèce d'iode(III) supportée sur un polymère^{49,50} ou de très haut poids moléculaire **2.27**,⁵¹ qui peuvent facilement être précipités et filtrés en fin de réaction pour les récupérer. Une autre approche est d'utiliser le réactif **2.28** portant une fonction acide carboxylique qui peut être extrait du milieu par un traitement avec une solution aqueuse basique ou avec une résine échangeuse d'ions.⁵² Dans tous les cas, le réactif récupéré a ensuite pu être réoxydé et réutilisé.

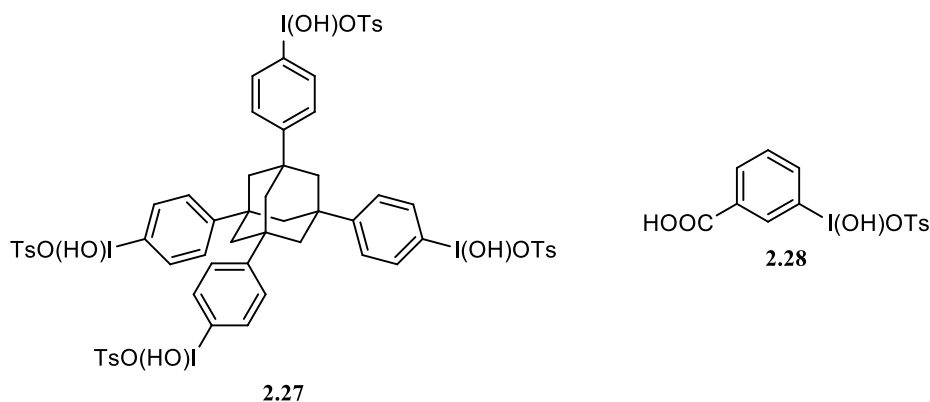


Figure 2.3. Réactifs d'iode(III) recyclables employés dans des réaction de type Hofmann.

Une autre amélioration proposée à la réaction de Hofmann est d'utiliser un réactif iodé comme de l'iodobenzène (**2.29**) en quantité catalytique seulement, en présence d'un oxydant stœchiométrique moins dispendieux (schéma 2.6). L'oxydant stœchiométrique permet l'oxydation de l'iodobenzène vers le réactif d'iode(III) **2.11** requis, qui promeut à son tour la réaction de réarrangement tout en étant réduit à nouveau en iodobenzène, complétant le cycle catalytique. L'utilisation de *m*-CPBA comme oxydant stœchiométrique a été développé d'abord,⁵³ suivi de l'Oxone[®],⁵⁴ qui a l'avantage supplémentaire d'être relativement bénin environnementalement puisque les seuls sous-produits formés sont des sulfates inorganiques.

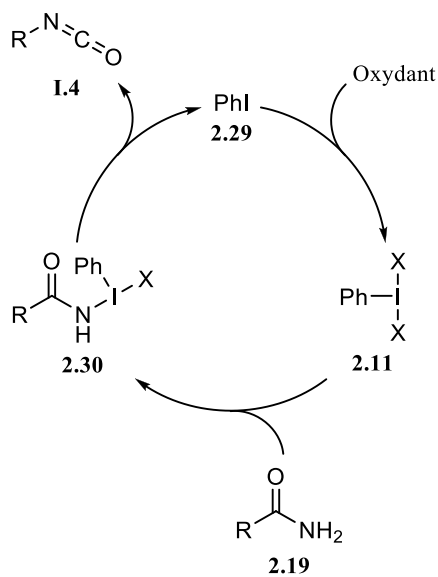


Schéma 2.6.

Bien qu'un grand nombre d'études et de modifications ait été rapportées au fil du temps, cette approche n'avait à ce jour jamais été appliquée dans la migration d'un lien C–C vers un amide secondaire ou un lactame. Des exemples ont été rapportés à partir d'imides cycliques **2.31**, mais les produits obtenus **2.34** sont acycliques et les auteurs proposent un mécanisme dans lequel le clivage de l'imide aurait lieu avant la migration (schéma 2.7).⁵⁵

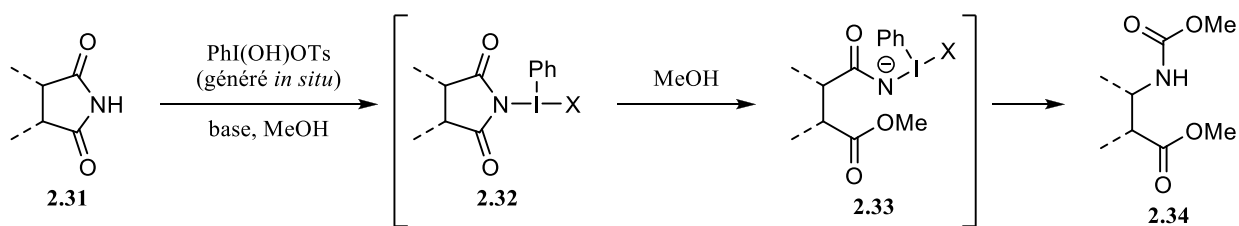
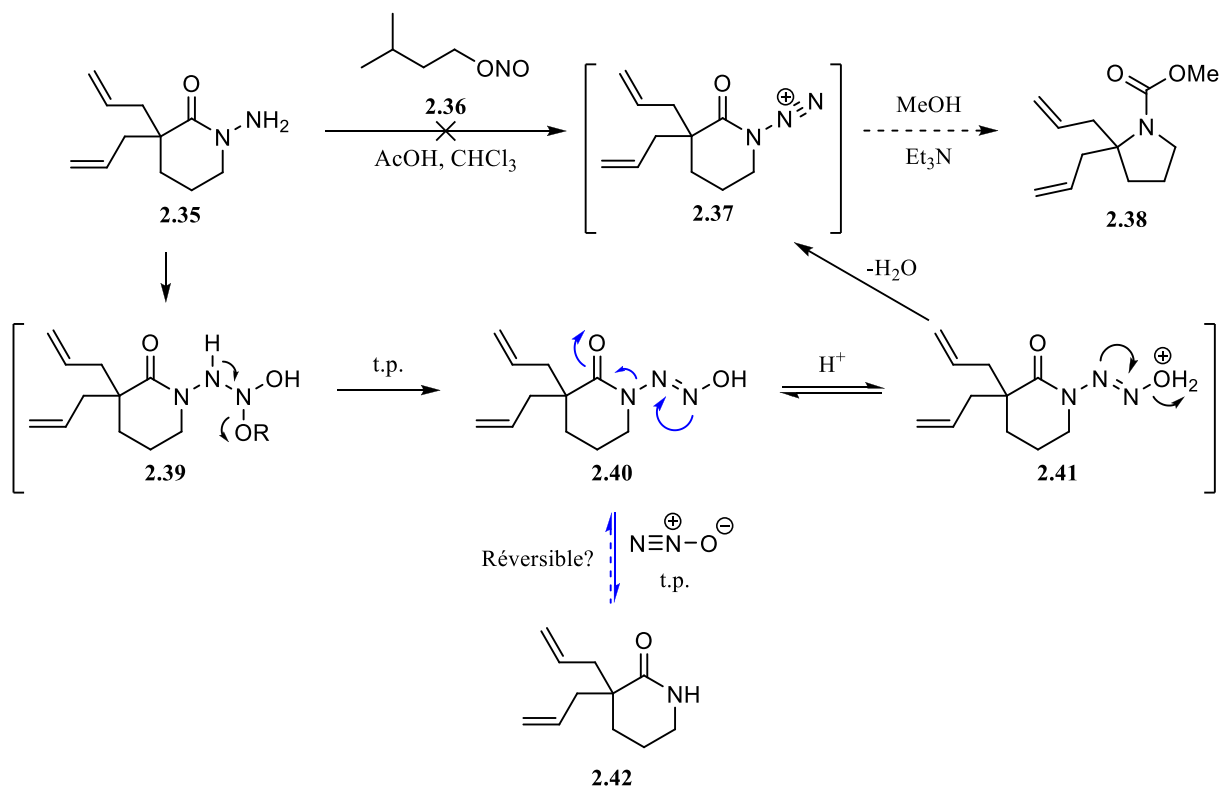


Schéma 2.7.

Malgré cela, les précédents de réarrangements promus par des réactifs d'iode(III) nous ont inspiré à changer d'approche : plutôt que de tenter de promouvoir l'oxydation des lactames en acides hydroxamiques, nos recherches se sont plutôt portées vers des façons d'effectuer directement le réarrangement oxydatif des lactames non activés. L'approche s'appuyant sur un réactif d'iode(III) s'est finalement avérée la plus fructueuse, mais plusieurs autres approches plus exploratoires avaient été considérées avant d'arriver à un succès. Quelques-unes sont présentées ici.

2.2. Approches exploratoires

L'une des approches exploratoires que nous avons envisagées trouve ses origines dans des travaux précédents au laboratoire, qui tentaient d'identifier de nouveaux groupements partants à utiliser pour remplacer les chlorures ou mésylates employés alors. Un des substrats visés était le sel de diazonium **2.37** qu'on croyait pouvoir former à partir de l'hydrazide **2.35** et avec lequel on espérait obtenir directement le produit de réarrangement **2.38** par départ de diazote sans isoler l'intermédiaire **2.37** (schéma 2.8). Des travaux publiés après ces essais démontrent d'ailleurs l'obtention d'intermédiaires de ce type par une toute autre méthode, ainsi que leur efficacité à effectuer tant des migrations de type Curtius¹⁴ que de type Stieglitz.¹⁵ On a tenté de former ces sels par simple diazotation de l'hydrazide **2.35**, mais c'est plutôt le lactame parent **2.42** qui a été isolé.⁵⁶ L'alcool isoamylique a aussi été observé, ce qui suggère que la première attaque du lactame sur le nitrite a dû avoir lieu. En tentant de proposer une explication pour la formation du lactame parent qui tiendrait compte de ce fait, nous avons proposé le clivage du lien σ N–N avec la formation de N₂O gazeux à partir de l'intermédiaire **2.40**. Nous nous sommes donc interrogés sur la possibilité que cette dernière étape de la réaction soit à l'équilibre. Si tel était le cas, la saturation du milieu en N₂O pourrait pousser l'équilibre vers la formation de l'intermédiaire **2.40**, qui pourrait ensuite poursuivre le chemin mécanistique initialement espéré pour mener au sel de diazonium **2.38** et éventuellement au carbamate **2.38**.



Nous avons donc soumis le lactame **2.43** à une pression de 1 atm de N_2O dans diverses conditions (schéma 2.9 et tableau 2.1). Puisque le mécanisme de diazotation prévoit une protonation, plusieurs acides de Brønsted en quantité catalytique ont été testés, soit dans le méthanol pur (entrée 1) ou dans un mélange de méthanol et de chloroforme (entrées 2-4). Le méthanol est présent dans le but de piéger l'ion acylium sous forme de carbamate de méthyle advenant sa formation. Le chloroforme a quant à lui été choisi car il s'agit d'un solvant inerte qui dissout bien le N_2O .⁵⁷ Malgré des acides relativement forts utilisés, aucune réaction ne s'est produite. Inquiets que la faible concentration en acide ait été problématique, nous avons aussi tenté d'utiliser l'acide acétique comme co-solvant, sans amélioration du résultat (entrée 5). Nous avons aussi tenté l'utilisation de conditions basiques, en espérant rendre le lactame nucléophile par une catalyse basique générale (entrées 6-7). Encore une fois, seul le produit de départ a été isolé.

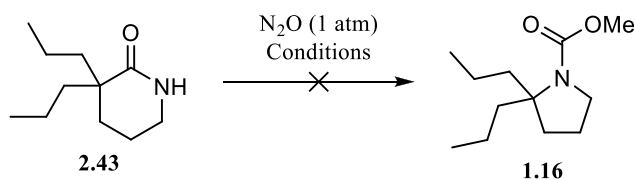


Tableau 2.1. Essais de formation d'un sel de diazonium à l'aide de N₂O.

Entrée	Solvant	Additif	Temps	Résultat
1	MeOH [0,1M]	AcOH (0,15 éq)	18 h	Aucune réaction
2	CHCl ₃ : MeOH (9:1) [0,1 M]	AcOH (0,15 éq)	18 h	Aucune réaction
3	CHCl ₃ : MeOH (9:1) [0,1 M]	TFA (0,15 éq)	2 jours	Aucune réaction
4	CHCl ₃ : MeOH (9:1) [0,1 M]	TsOH•H ₂ O (0,15 éq)	2 jours	Aucune réaction
5	AcOH : MeOH (9:1) [0,1 M]	-	2 jours	Aucune réaction
6 ^a	NaOH aq (1 N) [0,1 M]	-	18 h	Aucune réaction
7	NaOMe/MeOH (1N) [0,1 M]	-	18 h	Aucune réaction

a) Amine libre attendue au lieu du carbamate.

Une autre approche pour tenter d'effectuer le réarrangement souhaité a été mise à l'essai à la recommandation du P^r Eli Zysman-Colman, mettant à profit la chimie photorédox développée entre autres avec des catalyseurs de ruthénium et d'iridium. Le type de mécanisme proposé avec ces catalyseurs, impliquant des transferts monoélectroniques successifs, laissait entrevoir que la réaction pourrait possiblement avoir lieu en régime oxydatif net en se déroulant comme présenté au schéma 2.10. Le mécanisme impliquerait la formation du radical amidyle **2.45**, le même que celui qui devrait être impliqué dans le clivage homolytique des *N*-chloro- et *N*-métyloxylactames en conditions photochimiques. Le réarrangement se ferait de façon similaire, de concert avec un transfert monoélectronique, mais cette fois vers le catalyseur métallique oxydé plutôt que vers un radical chlore ou métylate. Deux catalyseurs métalliques ont été testés, [Ru^{II}(bpy)₃](PF₆)₂ et [Ir^{III}(ppy)₂(bpy)]Cl₂. Malheureusement, dans les deux cas, aucune réaction n'a eu lieu et le produit de départ **2.43** a été récupéré intact.

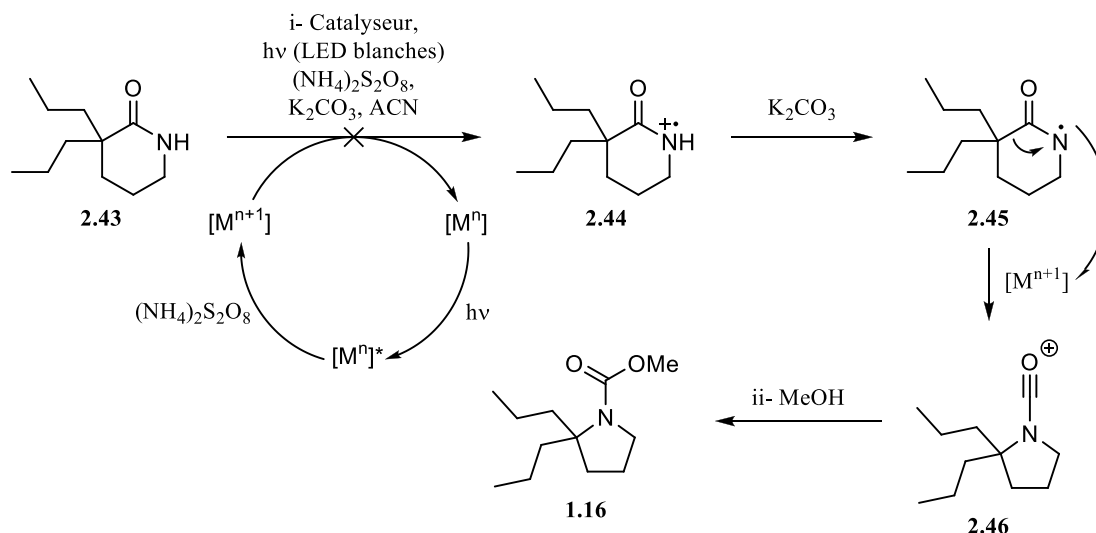


Schéma 2.10.

Ceci ne nous a pas particulièrement étonné, puisque la formation du radical cation **2.44** centré sur un atome d'azote et conjugué dans un groupement électroattracteur doit être particulièrement difficile. Nous avons toutefois envisagé que la chimie photorédox pourrait servir à pallier l'un des plus grands problèmes potentiels rencontrés lors de la photolyse des *N*-chlorolactames : la formation d'un radical chlore. Si un mécanisme de type Goldfinger était en jeu, c'est ce radical qui initierait le mécanisme en chaîne menant à la formation du lactame parent, principal sous-produit de réaction lors de ces photolyses. En réduisant le lien N–Cl à l'aide d'un transfert monoélectronique au lieu de le cliver de manière homolytique, c'est plutôt un anion chlorure qui devrait se former. De plus, le bris du lien faible N–Cl avec un catalyseur photorédox nous semblait plus réaliste que l'oxydation directe des lactames en radicaux cations. En régime rédox-neutre, le radical amidyle **2.45** devrait ainsi être formé, de même que le catalyseur oxydé $[M^{n+1}]$ qui pourrait à son tour oxyder le radical avec encore une fois migration concomitante du lien C–C pour fournir le composé **2.48** après piégeage de l'acylium par le chlorure (schéma 2.11). Cette fois, seul le catalyseur $Ru(bpy)_3Cl_2 \cdot 6H_2O$ a été testé. La réduction du lien N–Cl a eu lieu comme prévu, par contre, seul le lactame parent **2.43** a été récupéré. La nature du réducteur nécessaire pour boucler le cycle catalytique ainsi que de la source d'hydrogène requise pour la formation du lactame à partir du radical amidyle n'ont pas pu être identifiées.

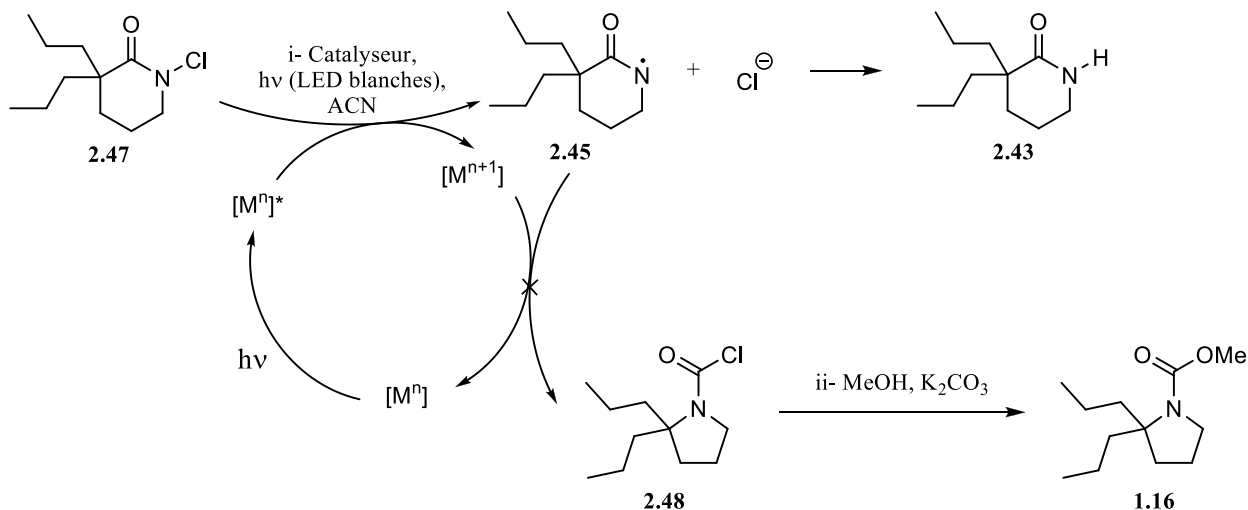


Schéma 2.11.

Une dernière approche exploratoire tentée avant de finalement concentrer nos efforts sur l'utilisation de réactifs d'iode(III) consistait à employer des accepteurs d'hydrure. Nous voulions pousser l'hydrogène porté par l'atome d'azote du lactame **2.43** à agir en tant que groupement partant pour promouvoir le réarrangement concomitant avec son arrachement (schéma 2.12). Trois accepteurs différents ont été testés, soit le cation triphénylméthane, l'oxyde d'azote et le sel d'oxoammonium $\text{TEMPO}^+\text{BF}_4^-$. Dans chaque cas, aucune trace du produit désiré n'a été observée. Seulement du produit de départ et des produits de décomposition ont pu être récupérés.

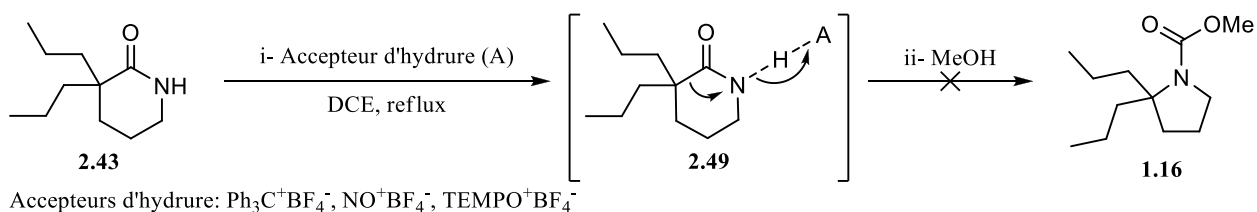


Schéma 2.12.

2.3. Preuve de concept et optimisation d'un réarrangement promu par l'iode(III)

La suite logique était de nous pencher vers l'utilisation de réactifs d'iode(III) pour promouvoir le réarrangement des lactames. Comme attendu, ce réarrangement s'est révélé beaucoup plus difficile que celui des amides primaires. Nous avons testé diverses conditions tirées de la littérature, telles que rapportées ou modifiées, mais la grande majorité n'ont mené à aucune réaction. Nous sommes finalement

parvenus à trouver un seul exemple de conditions de réaction qui nous ont permis d'observer la formation du carbamate désiré **1.16** à partir du substrat modèle **2.43**. Nous nous sommes basés sur des conditions rapportées par le groupe d'Ochiai utilisant un iodane formé *in situ* par l'action du *m*-CPBA sur l'iodobenzène utilisé en quantité catalytique⁵³ (schéma 2.13) que nous avons légèrement modifiées pour des raisons pratiques (schéma 2.14). L'eau utilisée comme co-solvant a été remplacée par du méthanol pour isoler le carbamate correspondant au lieu de l'amine libre et faciliter l'isolation du produit formé. Bien que la réaction puisse fonctionner en régime catalytique, les auteurs rapportent des rendements supérieurs et des temps de réaction plus courts lorsque l'iodobenzène est utilisé en quantité stœchiométrique. Nous avons donc fait notre premier essai avec un équivalent d'iodobenzène pour augmenter nos chances de succès. La température de la réaction a aussi été augmentée à la température de reflux de notre mélange de solvants après quelques heures d'agitation à température ambiante n'ayant mené à aucune progression. Dans ces conditions modifiées, 5 % du produit attendu ont finalement pu être isolés. Bien qu'aucune progression ne semblait avoir lieu à ce moment, une portion du produit de départ a aussi été réisolée, ce qui nous a permis de calculer un rendement corrigé de 10 %. Malgré le faible rendement, la réaction a été étonnamment propre, tous les signaux dans le RMN du mélange brut pouvant être assignés soit au produit désiré, au lactame de départ, à l'iodobenzène ou au sous-produit du *m*-CPBA. Le faible rendement corrigé pourrait s'expliquer en partie par le fait que les lactames tendent à traîner sur la silice et à révéler faiblement sur CCM, une partie est donc probablement simplement perdue lors de la purification.

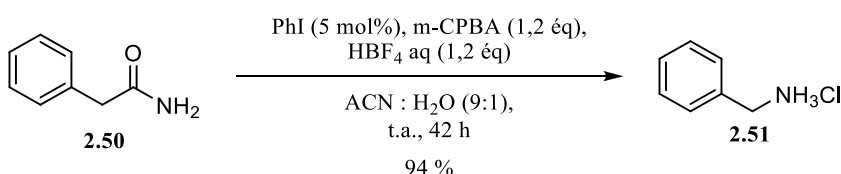


Schéma 2.13.

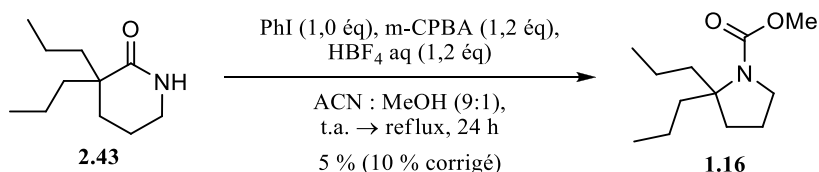


Schéma 2.14.

Plusieurs facteurs diffèrent entre ces conditions et les autres rapportées dans la littérature que nous avons testées sans succès précédemment. Parmi ceux-ci, celui que nous suspicions avoir eu le plus d'influence

et qui a enfin permis à la réaction de procéder est la présence de l'acide tétrafluoroborique. Pour le démontrer, une nouvelle réaction a été lancée dans des conditions identiques, mais en omettant l'acide : celle-ci n'a donné aucune trace du produit désiré. Une réaction contrôle en absence d'iodobenzène a aussi été effectuée et a prouvé que celui-ci était nécessaire à la réaction et que le *m*-CPBA seul n'était pas réactif.

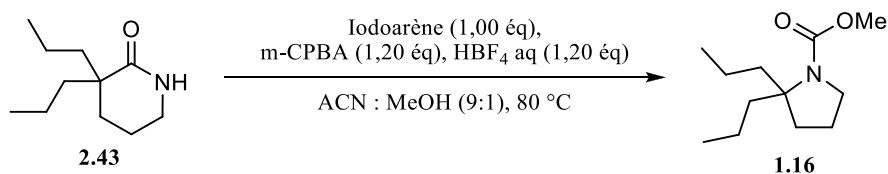
Bien que peu communs dans les réactions de Hofmann, les acides de Brønsted ou de Lewis sont souvent utilisés dans d'autres réactions promues par des réactifs d'iode(III). En milieu aqueux, le groupe d'Ochiai propose que l'acide soit nécessaire pour rendre soluble l'iodosobenzène formé dans les conditions de réaction qu'ils ont développées.⁵⁸ Comme la majorité de l'eau a été remplacée par du méthanol dans les conditions que nous avons employées, nous ne pouvons être certains de la structure exacte du réactif d'iode(III) formé. Il serait aussi possible que ce soit le méthanol lui-même ou l'acide carboxylique formé par la réaction du *m*-CPBA qui agisse comme ligand à l'iode(III). Si tel est le cas, il a été démontré que des acides peuvent aider au départ d'un ligand carboxylate pour former une espèce d'iode(III) plus réactive.^{59,60}

Forts de cette preuve de concept prometteuse, nous avons procédé à l'optimisation des conditions réactionnelles. La formation *in situ* de l'espèce d'iode(III) se prêtait particulièrement bien à l'étude de l'effet de la substitution de l'aryle sur la réaction (tableau 2.2). Toutes les réactions ont été lancées dans les mêmes conditions que celles représentées au schéma 2.14, à l'exception de la nature de l'iodoarène. Toutes ont été agitées pendant 24 h par souci de constance, bien qu'aucune ne soit parvenue à être complétée et que la progression semblait avoir cessé beaucoup plus tôt. La réaction a aussi été faite à 80 °C dans un tube scellé plutôt qu'à reflux, pour s'assurer de conserver une concentration constante de méthanol malgré sa température d'ébullition plus faible que la température de reflux de l'acétonitrile.

Les résultats obtenus démontrent que, dans une certaine limite, le rendement en produit du réarrangement augmente quand le fragment aryle du réactif d'iode(III) porte un groupement électroattracteur (entrées 1-5). Ceci nous apparaît logique, puisqu'un substituant électroattracteur rend l'iodane plus pauvre en électrons, donc plus oxydant et réactif. Par contre, en augmentant encore davantage la pauvreté électronique du groupement aryle, les rendements chutent drastiquement (entrées 6-8). Pour expliquer cette chute, nous proposons que la pauvreté électronique de l'aryle se fasse ressentir sur l'atome d'iode, et que son oxydation en λ^3 -iodane devienne trop difficile. L'iodane ne se générerait donc pas en quantité

suffisante pour effectuer efficacement le réarrangement. Pour tenter de contourner ce problème, nous avons remplacé le *m*-CPBA par d'autres oxydants, soient l'Oxone® et l'acide trifluoroperacétique, en utilisant comme précurseur d'iodane l'iodo-4-nitrobenzène, qui nous avait donné le meilleur résultat jusqu'à présent. Aucun de ces deux nouveaux oxydants n'a toutefois permis d'obtenir le produit désiré.

Tableau 2.2. Effet de la substitution sur l'aryle du réactif d'iode(III) lors du réarrangement de **2.37**.



Entrée	Iodoarène	Rendement en 1.16 ^a (%)
1	4-(MeO)C ₆ H ₄ I	0
2	C ₆ H ₅ I	5 (7)
3	4-(CH ₃ OCO)C ₆ H ₄ I	23 (35)
4	4-(CH ₃ CO)C ₆ H ₄ I	< 21 ^b
5	4-(NO ₂)C ₆ H ₄ I	30 (41)
6	2-(NO ₂)C ₆ H ₄ I	5 (12)
7	2,4-(NO ₂) ₂ C ₆ H ₃ I	5 (6)
8	C ₆ F ₅ I	0

a) Le nombre entre parenthèses représente la conversion par RMN. b) Purification difficile; le rendement indiqué comprend des impuretés inséparables du produit désiré. Impossible de calculer la conversion par RMN dû à la superposition des pics correspondants à l'impureté.

Bien que l'oxydation de l'iodo-4-nitrobenzène par le *m*-CPBA dans l'essai antérieur était de toute évidence possible, au moins en partie, ces résultats nous ont fait nous demander si le rendement de 30 % pouvait être dû à une oxydation incomplète de l'iodure. Pour le vérifier, nous avons décidé d'utiliser un iodane préformé à la place de la combinaison du *m*-CPBA et d'un iodoarène. D'autre part, cette méthode allait nous permettre d'étudier l'influence des ligands sur l'iode en créant différents dérivés. Nous avons donc généré l'équivalent nitré du réactif de Koser et du PIFA (**2.52** et **2.53** respectivement, figure 2.4). Pour bien étudier l'influence des ligands, nous devons aussi nous assurer que l'hydrolyse du réactif d'iode(III) n'avait pas lieu. Nous avons donc comparé l'acide tétrafluoroborique aqueux à des alternatives anhydres.

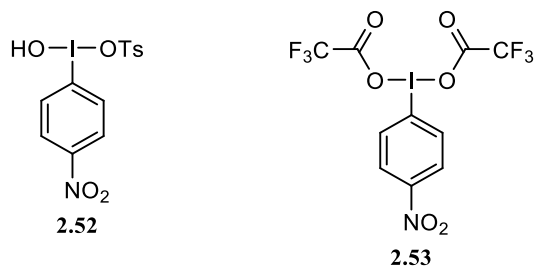
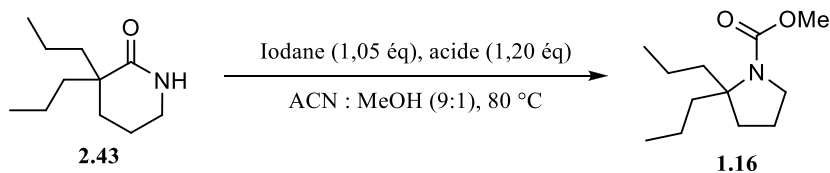


Figure 2.4. Structure des iodanes **2.52** et **2.53**.

Nous avons trouvé que le dérivé **2.52** donnait un rendement en carbamate désiré légèrement supérieur à celui obtenu avec le réactif formé *in situ* précédemment étudié (tableau 2.3, entrées 1 et 2). Avec ce nouveau réactif, l'acide tétrafluoroborique aqueux et anhydre en solution dans l'éther ont démontré une efficacité équivalente (entrées 2 et 3). Le complexe étherate du trifluorure de bore ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) a lui aussi donné un rendement comparable (entrée 4), alors que le triflate de scandium a significativement moins bien performé (entrée 5). Parmi les acides efficaces, le $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ présente l'avantage d'être anhydre et très facile à purifier avant chaque réaction, ce qui élimine des variables qui pourraient potentiellement affecter négativement les réactions subséquentes. Pour cette raison, c'est cet acide qui a été choisi pour poursuivre l'optimisation. Le dérivé du PIFA **2.53** s'est quant à lui révélé être encore plus efficace que celui du réactif de Koser **2.52** (entrée 6). Il est même si activé que la présence d'un acide, bien que très avantageuse, n'est plus obligatoire (entrée 7). Ceci est cohérent avec des résultats obtenus par les groupes de Lledós et Shafir qui démontrent que la complexation du $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ par un trifluoroacétate est énergétiquement défavorable, et donc que l'activation par un acide des dérivés du PIFA est beaucoup moins importante que celle des dérivés du PIDA, par exemple.⁶⁰ Il est à noter que le $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ pourrait aussi être en réalité une source d'acide protique dans nos conditions réactionnelles, puisque la complexation d'une molécule de méthanol donnerait le complexe $[\text{BF}_3\text{OMe}]^+\text{H}^+$. L'activation de l'iodane se ferait donc par un proton, comme c'était le cas avec l'acide tétrafluoroborique, plutôt que par le $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ lui-même.

Tableau 2.3. Effet des ligands du réactif d'iode(III) et de l'acide utilisé lors du réarrangement de **2.43**.



Entrée	Iodane	Acide	Rendement en 1.16 ^a (%)
1	4-(NO ₂)C ₆ H ₄ I/ <i>m</i> -CPBA	HBF ₄ (aq)	30 (41)
2	2.52	HBF ₄ (aq)	36 (46)
3	2.52	HBF ₄ /Et ₂ O	40 (52)
4	2.52	BF ₃ •OEt ₂	36 (47)
5	2.52	Sc(OTf) ₃	7 (8)
6	2.53	BF ₃ •OEt ₂	48 (57)
7	2.53 ^b	-	13 (35)

a) Le nombre entre parenthèses représente la conversion par RMN. b) 2,10 \u00e9q.

Dans toutes les r\u00e9actions de notre s\u00e9quence d'optimisation jusqu'\u00e0 maintenant, une portion du produit de d\u00e9part a \u00e9t\u00e9 r\u00e9cup\u00e9r\u00e9e malgr\u00e9 qu'aucune progression n'\u00e9tait observable. Pour tenter de consommer l'enti\u00e8ret\u00e9 du produit de d\u00e9part, une nouvelle s\u00e9rie de r\u00e9actions a \u00e9t\u00e9 lanc\u00e9e avec de plus grandes quantit\u00e9s de l'iodane. Avec le r\u00e9actif **2.53**, une r\u00e9action compl\u00e8te a pu \u00eatre observ\u00e9e en 1 h \u00e0 partir de 2,10 \u00e9quivalents de l'iodane (tableau 2.4, entr\u00e9es 1-3). Avec 2,10 \u00e9quivalents, le rendement isol\u00e9 obtenu correspondait d'ailleurs exactement au rendement corrig\u00e9 des r\u00e9actions incompl\u00e8tes. Au-del\u00e0 de cette quantit\u00e9, par contre, la r\u00e9action \u00e9tait toujours compl\u00e8te, mais les rendements ont commenc\u00e9 \u00e0 diminuer (entr\u00e9e 4). Un comportement similaire a \u00e9t\u00e9 observ\u00e9 avec l'iodane **2.52** : bien qu'aucune des r\u00e9actions n'ait \u00e9t\u00e9 compl\u00e9t\u00e9e m\u00eame apr\u00e8s 24 h d'agitation, une baisse de rendement a eu lieu en pr\u00e9sence d'une trop grande quantit\u00e9 du r\u00e9actif (entr\u00e9es 5-7).

Tableau 2.4. Effet de la quantité du réactif d'iode(III) lors du réarrangement de **2.43**.

2.43 $\xrightarrow[\text{ACN : MeOH (9:1), 80 } ^\circ\text{C}]{\text{Iodane (équivalents), BF}_3\cdot\text{OEt}_2 \text{ (1,20 éq)}} \text{1.16}$

Entrée	Iodane	Équivalents d'iodane	Rendement en 1.16 ^a (%)
1	2.53	1,05	48(57)
2	2.53	1,50	55 (71)
3	2.53	2,10	72 (> 95)
4	2.53	2,50	60 (> 95)
5	2.52	1,05	36 (47)
6	2.52	2,10	40 (55)
7	2.52	4,20	27 (68)

a) Le nombre entre parenthèses représente la conversion par RMN.

Pour poursuivre notre optimisation, nous avons ensuite testé plusieurs solvants, soit le méthanol pur ou divers mélanges binaires (DCM, PhMe, CHCl_3 , DCE, MeNO_2 et TFE, chacun dans un ratio de 9:1 avec du méthanol). Le mélange MeNO_2 : MeOH est le seul qui a pu rivaliser avec le système ACN : MeOH, mais sans le surpasser (72 %). Malgré sa faible nucléophilie, le TFE a causé un problème en compétitionnant avec le méthanol pour le piégeage de l'intermédiaire acylium lors du réarrangement et une proportion minoritaire de carbamate de trifluoroéthyle a été isolée en plus du carbamate de méthyle. Le méthanol pur a mené au pire rendement de cette série (7 % isolé, 44 % corrigé). Utiliser l'ACN comme solvant avec seulement 1,50, 5,00, ou 10,0 équivalents de méthanol n'a pas non plus donné d'aussi bon résultats que le ratio de 9:1 usuel, correspondant à environ 18 équivalents.

Pour compléter l'optimisation exhaustive des paramètres impliqués dans les conditions réactionnelles, nous avons finalement testé la réaction à plusieurs températures, variant entre 60 °C et 140 °C. Nous avons déterminé qu'une température de 100 °C était idéale et donne un rendement de 77 %. Les températures inférieures autant que supérieures ont mené à des rendements plus faibles. Nous avons aussi constaté qu'à cette température, la réaction était complète en 10 minutes seulement, et que le $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ pouvait être utilisé en quantité catalytique (30 mol%) sans aucun impact sur le rendement ou la vitesse de réaction.

Puisqu'un trop grand excès du réactif d'iode(III) avait initialement semblé défavorable, nous avons porté un dernier regard à l'excès minimal nécessaire pour conserver des rendements aussi élevés et un temps de réaction aussi court avec la nouvelle température de réaction. Les résultats sont rapportés au tableau 2.5 et démontrent que les rendements ne varient que très peu entre 2,10 et 1,25 équivalents (entrée 1-4), mais que la réaction commence à ralentir avec 1,25 équivalents et moins (entrées 4-5). Comme la variabilité observée au niveau du rendement semble tomber à l'intérieur de la marge d'erreur expérimentale, nous avons considéré les conditions utilisant 1,50 équivalents comme optimales. Bien qu'un excès du réactif soit toujours nécessaire, nous avons pu démontrer que l'iodo-4-nitrobenzène résultant pouvait être récupéré à 91 % à la fin de la réaction pour être potentiellement réoxydé puis réutilisé. Ces conditions optimisées finales sont rapportées au schéma 2.15. On peut aussi noter que, comme toujours depuis le premier essai fructueux, le mélange réactionnel brut est particulièrement propre et ne montre que les signaux du carbamate désiré et de l'iodo-4-nitrobenzène.

Tableau 2.5. Optimisation finale des conditions de réarrangement avec le substrat **2.43**.

Entrée	Équivalents de 2.53	Temps	Rendement en 1.16 ^a (%)
1	2,10	10 min	77 (> 95)
2	1,75	10 min	81 (> 95)
3	1,50	10 min	76 (> 95)
4	1,25	1,25 h	79 (> 95)
5	1,05	24 h	68 (76)

a) Le nombre entre parenthèses représente la conversion par RMN.

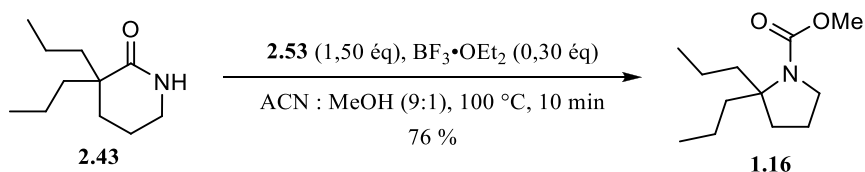


Schéma 2.15.

2.4. Synthèse des substrats lactames et essais de réarrangement

Satisfait de cette optimisation fructueuse, nous avons entrepris de tester les conditions optimisées sur plusieurs différents substrats pour étudier l'étendue de la réaction. Comme les lactames sont des intermédiaires assez communs en synthèse, notamment vers les *N*-chlorolactames, plusieurs des substrats ont pu être préparés en suivant des synthèses déjà développées au laboratoire, avec ou sans modifications mineures, ou des modes opératoires publiés par d'autres groupes.^{31,61–64}

Le δ -valérolactame **2.5** a été obtenu commercialement. Une fois protégé par un groupement Boc pour donner **2.54**,⁶⁵ il a permis d'accéder aux substrats **2.42**, **2.43**, **2.58**, **2.59**, **2.61** et **2.63** par alkylation avec différents électrophiles carbonés et aux substrats **2.65** et **2.66** *via* l'intermédiaire **2.64** par RCM (schéma 2.16).

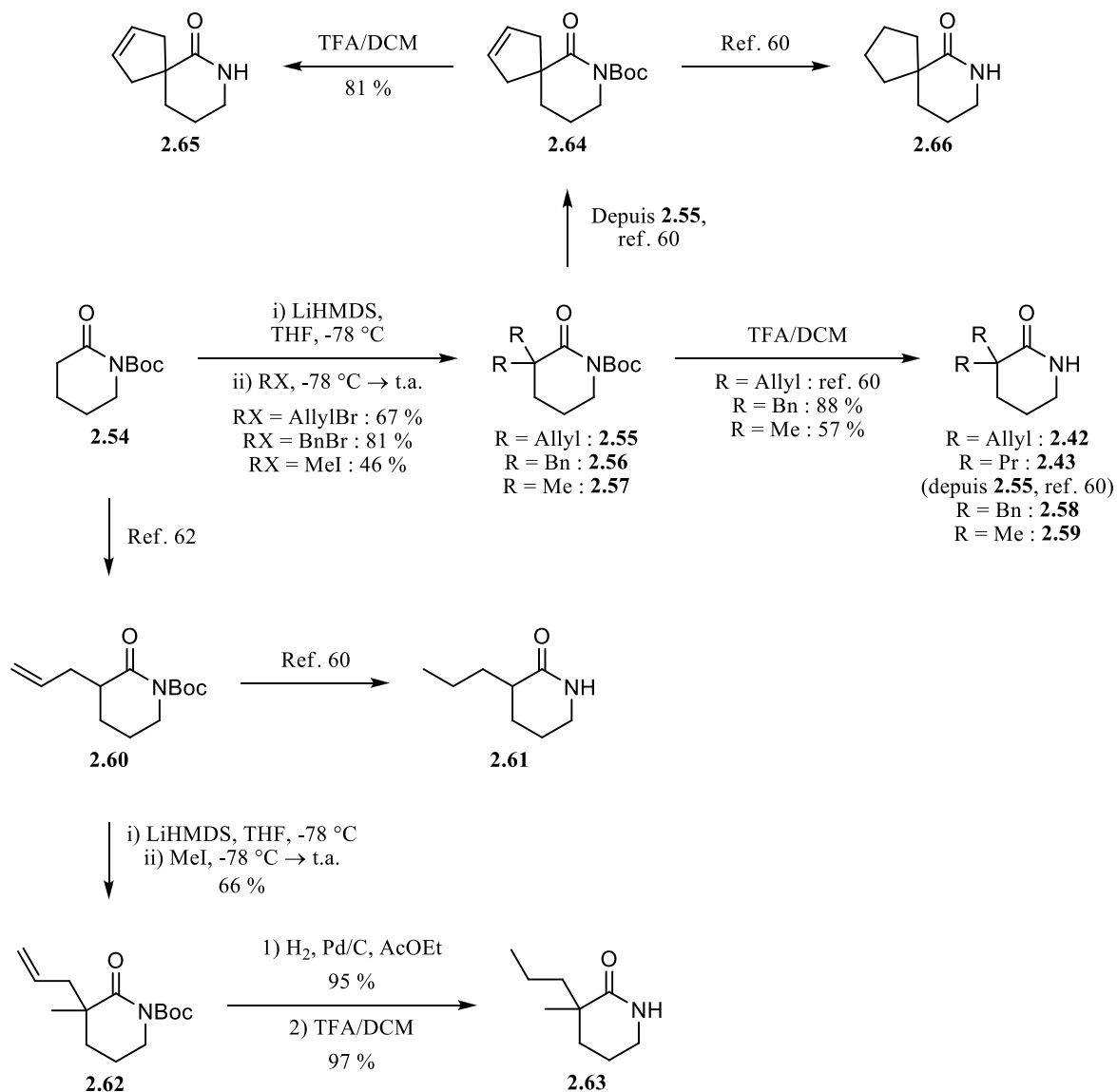


Schéma 2.16.

Le substrat **2.69** a été préparé avec une stratégie similaire à celle qui avait déjà été développée pour l'acide hydroxamique cyclique **1.1** utilisé dans l'étude de la régiosélectivité des *N*-triflyloxylactames (schéma 2.17).

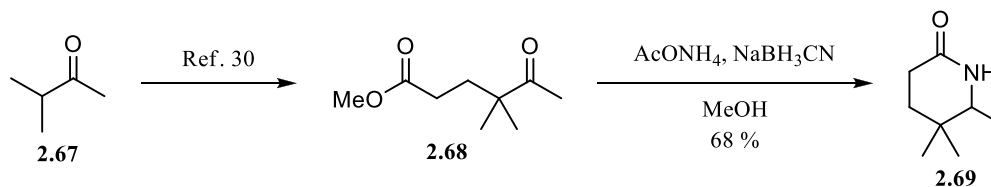


Schéma 2.17.

Le cycle à cinq membres **2.73** a été obtenu de manière analogue à **2.43** à partir du γ -butyrolactame (schéma 2.18).

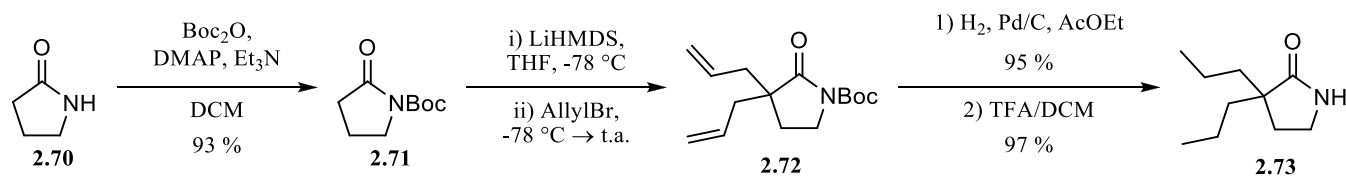


Schéma 2.18.

Les substrats **2.76** et **2.77** ont été préparés par insertion O–H ou Si–H catalysée au rhodium à partir du composé α -diazocarbonyl **2.75** (schéma 2.19). Le composé silylé **2.77** a été préparé par Nora Heinrich.

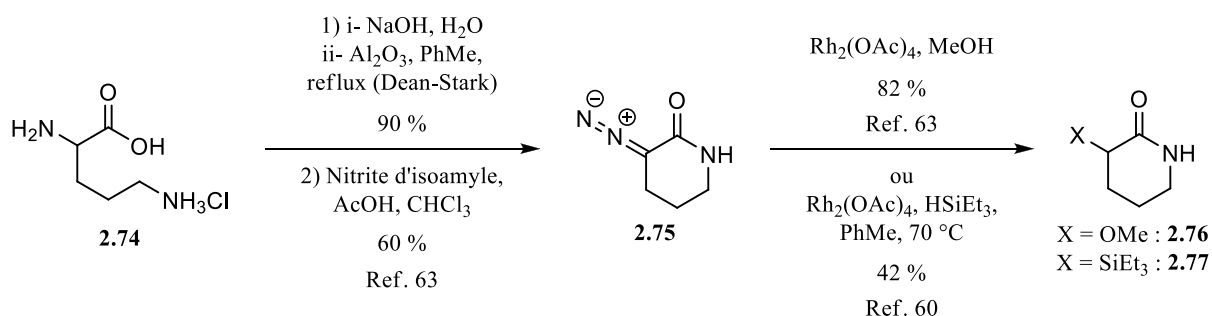


Schéma 2.19.

Les composés **2.79** et **2.81** ont été obtenus à partir des cétones correspondantes par un réarrangement de Beckmann (schéma 2.20).

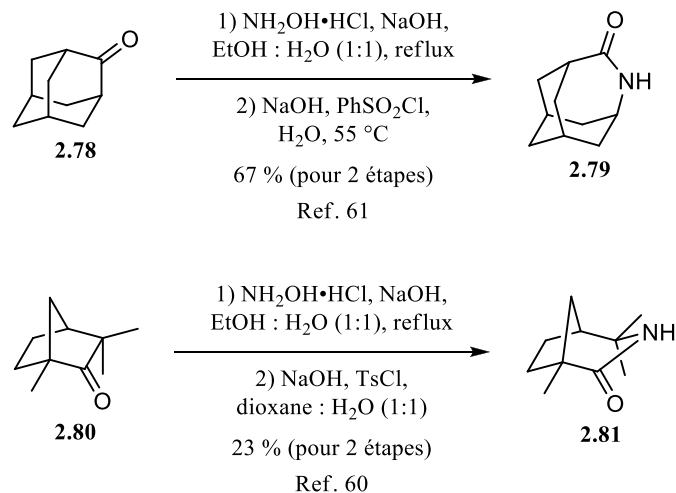


Schéma 2.20.

Les substrats **2.84** et **2.85** ont été synthétisés par un stagiaire sous ma supervision, Florian Legros, à l'aide d'une réaction de Diels-Alder entre le cyclohexadiène **2.82** et le cyanure de tosylé **2.83** (schéma 2.21).

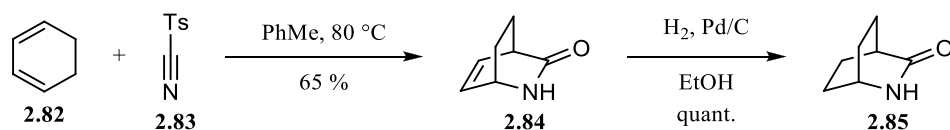


Schéma 2.21.

Finalement, le composé **2.89** a été préparé par Simon Pichette par une cycloaddition (4+3) suivie d'un réarrangement de Beckmann (schéma 2.22). Il s'agit d'un intermédiaire en route vers la synthèse formelle de la géphyrotoxine 287C.⁶⁶

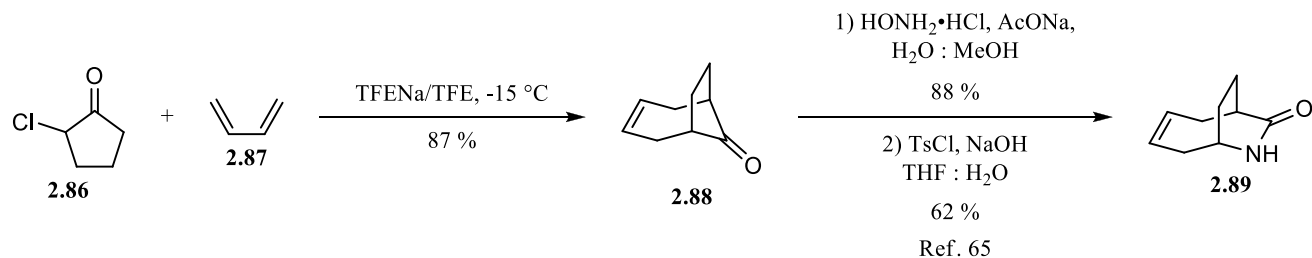
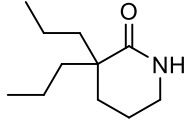
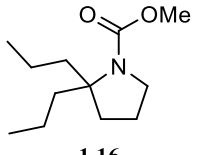
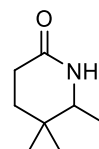
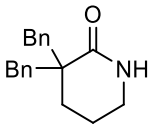
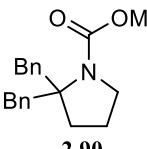
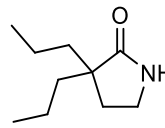
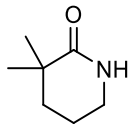
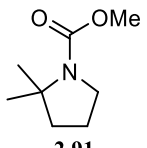
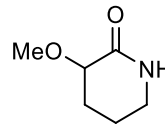
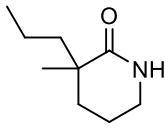
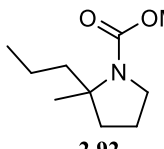
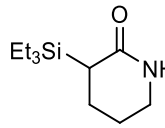
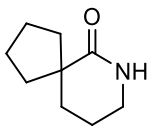
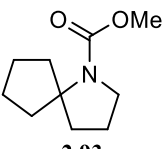
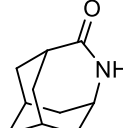
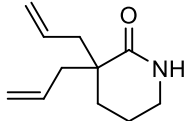
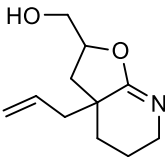
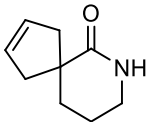
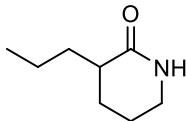
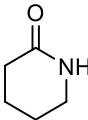
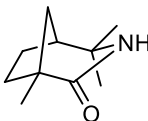
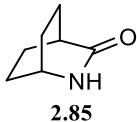
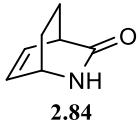
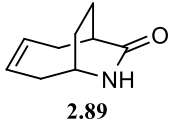


Schéma 2.22.

Une fois les substrats obtenus, ils ont tous été soumis aux conditions de réarrangement préalablement optimisées. À notre grande déception, aucun n'a fourni de résultat comparable à celui obtenu avec le substrat modèle **2.43** (reproduit dans le tableau 2.6, entrée 1).

Tableau 2.6. Résultats des réarrangements des lactames présentés par un réactif d'iode(III).

Entrée	Substrat	Résultat	Entrée	Substrat	Résultat
1		 1.16 81 % ^a (> 95 %) ^b	10		Aucune réaction
2		 2.90 20 % (29 %) ^b	11		Aucune réaction
3		 2.91 traces ^c (> 95 %) ^b	12		Décomposition
4		 2.92 54 % ^c (> 95 %) ^b	13		Décomposition
5		 2.93 24 % (46 %) ^b	14		Décomposition

6	 2.42	 2.94 63 % (> 95 %) ^b	
7	 2.65	Décomposition	
8	 2.61	Traces	
9	 2.5	Aucune réaction	
15	 2.81	Décomposition	
16	 2.85	Décomposition ^d	
17	 2.84	Inconnu 2.95	
18	 2.89	Aucune réaction ^e	

a) 1,75 éq de l'iodane ont été utilisés. b) Le nombre entre parenthèses représente la conversion par RMN. c) Le produit est volatil; le rendement est sous-estimé. d) Résultat rapporté par Florian Legros. e) Résultat rapporté par Simon Pichette; 2,10 éq de l'iodane ont été utilisés.

Dans le cas des substrats disubstitués **2.58**, **2.59**, **2.63** et **2.66**, portant des chaînes *a priori* non-réactives (entrées 2-5), les résultats attendus auraient dû être similaires à ceux obtenus avec le substrat modèle **2.43**. Par contre, tous ont démontré une chute de rendement significative. La réaction des iodanes avec les aryles riches comme les phénols est connue, mais les groupements benzyles portés par le substrat **2.58** (entrée 2), auraient dû être inertes. Le spectre RMN du mélange brut obtenu ne montre que les signaux correspondant au produit désiré et au lactame de départ, ce qui vient corroborer le fait qu'aucune réaction secondaire impliquant les phényles n'a dû se produire. Par contre, le rendement corrigé en fonction du produit de départ réisolé n'est que de 49 %; le sort du reste du produit de départ soumis aux conditions réactionnelles n'a pu être déterminé. Le carbamate diméthylé **2.91** obtenu par la réaction du lactame **2.59** est quant à lui très volatil, ce qui explique en grande partie la quantité minimale de produit isolé (entrée 3). Le composé attendu semble en effet présent dans le mélange brut par spectroscopie RMN et, sur une plaque CCM, une tache cohérente avec un carbamate quant à son facteur de retardement et son

comportement face aux révélateurs chimiques est bel et bien observée. Les tentatives d'isolation du produit n'ont toutefois pas fourni suffisamment de matériel pour effectuer une caractérisation complète et confirmer hors de tout doute sa structure. Des traces du produit de départ ont aussi pu être isolées. Dans le cas du substrat **2.63** (entrée 4), le spectre RMN du mélange brut ne montre la présence de pratiquement rien d'autre que le produit désiré et de l'iodo-4-nitrobenzène, comme dans le cas du modèle **2.43**. Par contre, nous avons pu démontrer que le produit formé était encore une fois volatil, ce qui a pu avoir un impact assez important sur le rendement, vu la petite échelle utilisée. Le rendement réel est donc certainement supérieur à celui rapporté dans le tableau et pourrait probablement se rapprocher de celui du premier modèle. Finalement, dans le cas du composé spiro **2.93** (entrée 5), le spectre RMN du mélange brut montre des traces de décomposition. Le lactame de départ **2.66** est lui aussi encore présent.

Alors que la chute de rendement pour les substrats **2.59** et **2.63** par rapport au substrat modèle peut s'expliquer par la volatilité des produits, celle observée pour **2.58** et **2.66** doit en toute vraisemblance être due à une baisse de la réactivité des substrats par rapport à celle du modèle initial. Cette différence de réactivité nous apparaît extrêmement surprenante vu les similitudes importantes entre les substrats et il nous est impossible à ce stade de formuler une hypothèse pour l'expliquer.

Ensuite, le substrat **2.42** a démontré l'incompatibilité des alcènes avec nos conditions réactionnelles (entrée 6). La présence de chaînes allyles a mené à la formation du produit d'oxydation de l'alcène **2.94**. La formation de ce produit peut s'expliquer par le mécanisme présenté au schéma 2.23. Cette réaction est connue pour des réactifs d'iode(III).⁶⁷ Avec un autre substrat insaturé, **2.65**, le produit d'oxydation de l'alcène n'a pas été observé, mais seulement des produits de décomposition ont pu être récupérés à la fin de la réaction (entrée 7).

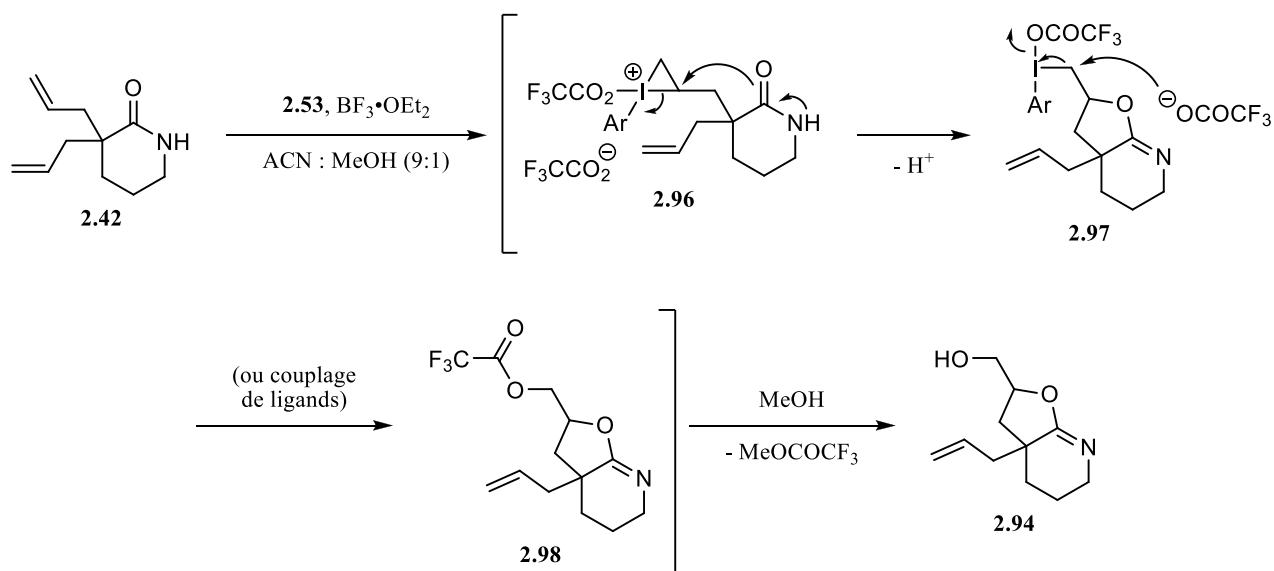


Schéma 2.23.

Nous nous attendions à ce que le retrait de substituants sur le centre migrant dans les substrats **2.61** et **2.5** diminue l'efficacité de la réaction; ceci avait déjà été observé avec le réarrangement des *N*-chloro- et des *N*-métyloxylactames.^{10,18} Dans ce cas-ci, cette diminution d'efficacité a été telle que le réarrangement a été complètement inefficace, ne donnant au mieux que des traces présentes en si petites quantités qu'elles ont été impossibles à isoler, ou simplement aucun produit désiré (entrées 8-9). Le substrat **2.69**, substitué de façon propice à favoriser la migration de type Stieglitz, a aussi été non-réactif (entrée 10). Sans grande surprise, la contraction du cycle à 5 membres **2.73** vers un cycle à quatre membres n'a pas non plus fonctionné (entrée 11). Cette contraction de cycle n'avait d'ailleurs pas été observée non plus dans les versions précédentes du réarrangement.

Les substrats portant des hétéroatomes visaient à vérifier si le réarrangement pouvait être facilité par des substituants électrodonneurs par résonance (**2.76**, entrée 12) ou par induction (**2.77**, entrée 13) sur le centre migrant. Un substrat portant un groupement méthoxy avait d'ailleurs donné un résultat particulièrement bon dans le cas du réarrangement des *N*-métyloxylactames, malgré que le produit de réarrangement désiré fût accompagné du produit d'ouverture **2.101**. Ce même produit aurait pu être obtenu dans les conditions étudiées ici, issu d'une fragmentation soit du complexe du produit de départ avec l'iodane, **2.99** (flèches bleues), ou bien du produit de réarrangement **2.102** (flèches rouges, schéma 2.24). Dans ce cas-ci, par contre, ni le carbamate désiré **2.102** ni le produit d'ouverture **2.101** n'ont été obtenus et seuls des produits de décomposition ont pu être observés dans le mélange brut. Bien que ces

réactions secondaires soient impossibles pour le substrat silylé **2.77**, ce dernier a aussi mené uniquement à de la dégradation.

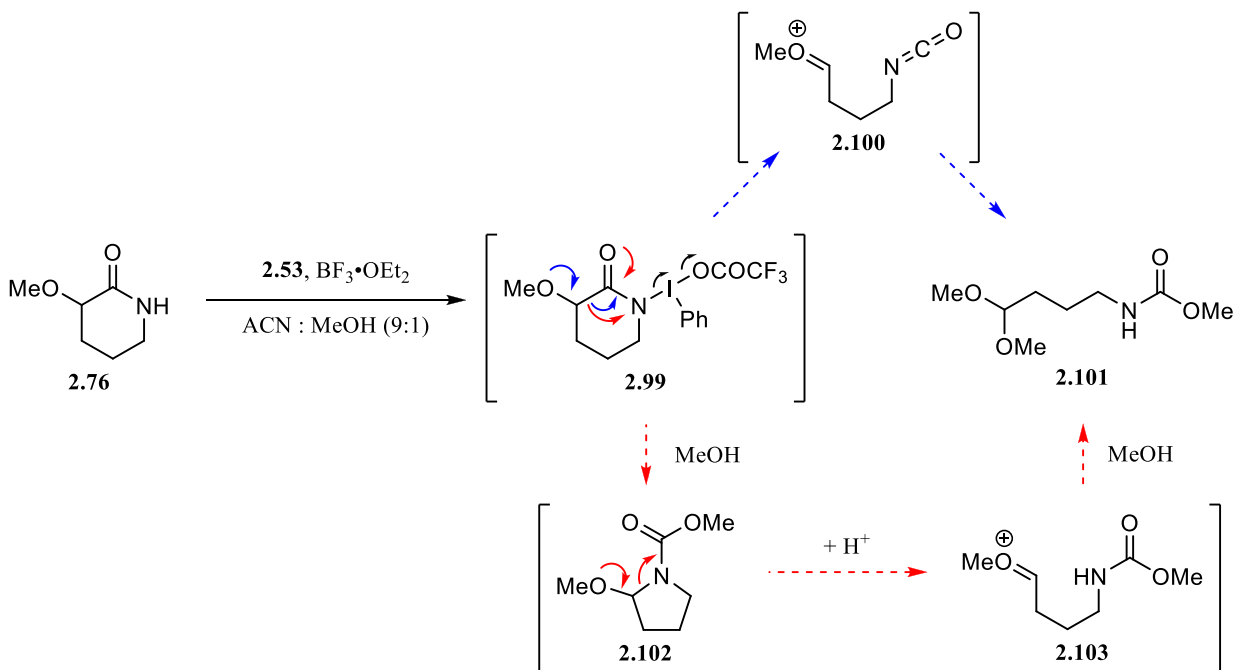


Schéma 2.24.

Les composés polycycliques pontés ont démontré par le passé être des substrats efficaces pour le réarrangement des *N*-chlorolactames et des *N*-métyloxylactames.¹⁸ C'est dans cette optique que les substrats **2.79**, **2.81**, **2.85**, **2.84** et **2.89** ont été testés. Malheureusement, dans la majorité des cas, seuls des produits de décomposition ont été observés (entrées 14-16). Dans le cas du composé bicyclique **2.85**, un composé inconnu qui n'était visiblement pas issu d'une contraction de cycle a été récolté (entrée 17). Les résultats n'ont pas non plus été parfaitement reproductibles puisque, pour deux répétitions de la même réaction, l'un des mélanges bruts a montré la présence de produit de départ résiduel ainsi que des signes de décomposition, alors que l'autre ne contenait que les signaux associés à l'inconnu. Même dans ce cas, l'inconnu n'a été isolé qu'en petites quantités et le sort du reste du matériel soumis aux conditions de réarrangement n'a pas pu être retracé. Les données spectroscopiques suggèrent que l'inconnu pourrait avoir la structure **2.95**, présentées à la figure 2.5. Il pourrait être issu d'une réaction secondaire aussi quelquefois observée avec le substrat modèle (*vide infra*). Les analyses en spectrométrie de masse sont toutefois inconciliables avec la structure **2.95** ou même avec une formule brute logiquement accessible à partir des composés présents dans le mélange réactionnel. Le dernier substrat bicyclique **2.89** n'a quant à lui fourni aucune réaction et le produit de départ a pu être récupéré intact (entrée 18). Étrangement, et

contrairement avec les résultats obtenus avec les substrats **2.42** et **2.65**, l'insaturation présente dans ces deux derniers substrats ne semble pas avoir réagi avec le réactif d'iode(III).

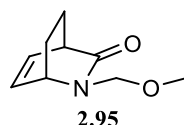


Figure 2.5. Structure plausible pour l'inconnu **2.95**.

Devant l'ensemble de ces résultats, il nous est devenu apparent que seuls des substrats assez simples et portant un centre migrant disubstitué avaient le potentiel d'être utilisables avec cette méthode. Pour vérifier si le réarrangement direct des lactames pouvait tout de même avoir une application en synthèse malgré les limitations majeures qui l'affligent, nous avons identifié une molécule naturelle comportant une pyrrolidine 2,2-disubstituée qui serait théoriquement accessible à partir de cette méthode. Notre choix s'est arrêté sur la pénibruguièramine A (**2.104**, schéma 2.25). Vu les résultats peu encourageants obtenus précédemment, l'analogue simple **2.105** a été approché avant d'aborder une synthèse totale. Cet analogue serait accessible à partir du substrat modèle **2.106**.

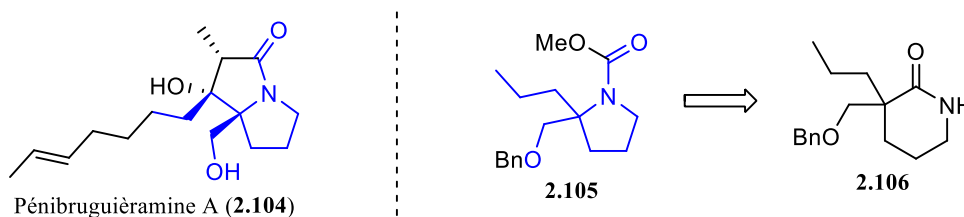


Schéma 2.25.

Nous avons d'abord considéré que le substrat devrait être accessible directement par fonctionnalisation du δ -valérolactame allylé et protégé **2.60**. Quelques électrophiles ont été testés pour l'installation d'un carbinol en position α au carbonyle du lactame (BOMCl, paraformaldéhyde et trioxane, schéma 2.26). Malheureusement, aucun d'entre eux ne nous a permis d'obtenir les composés désirés.

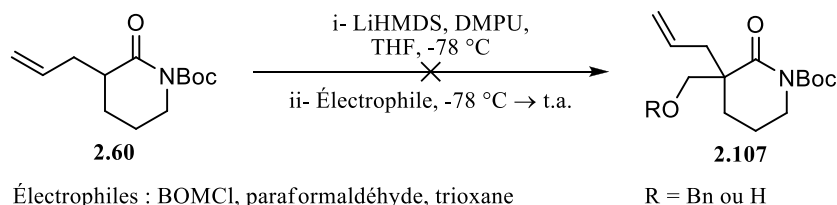


Schéma 2.26.

Nous avons donc pensé inverser l'ordre d'installation des deux substituants en formant d'abord un β -dicarbonyl qui devrait être une nucléophile plus efficace (schéma 2.27). L'ester pourrait ensuite être réduit pour fournir l'alcool protégé désiré. Étonnamment, bien que l'acylation ait eu lieu sans problème, l'alkylation subséquente n'a pu être réalisée, la formation du centre quaternaire semblant trop difficile.

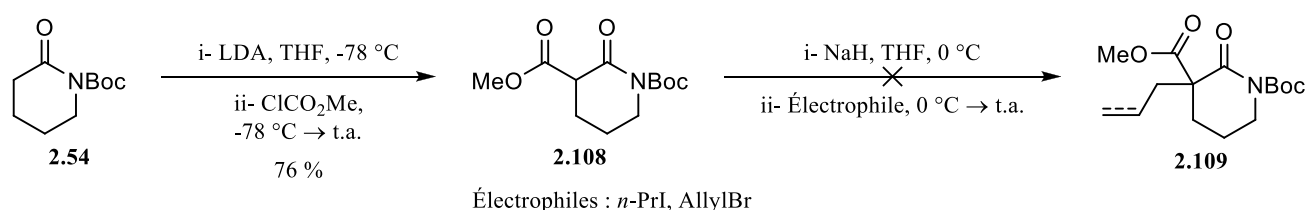


Schéma 2.27.

Nous avons donc dû nous résigner à utiliser une méthode détournée en utilisant un substrat linéaire qui serait fonctionnalisé et ensuite cyclisé (schéma 2.28). La monoalkylation du malonate de diméthyle **2.110** suivi d'une addition de Michael sur l'acroléine a finalement permis d'obtenir un composé portant le centre quaternaire désiré, **2.112**. Une amination réductrice et une cyclisation ont mené au lactame **2.114**, après quoi la réduction de l'ester et la protection de l'alcool obtenu ont permis d'isoler le composé modèle voulu **2.106**.

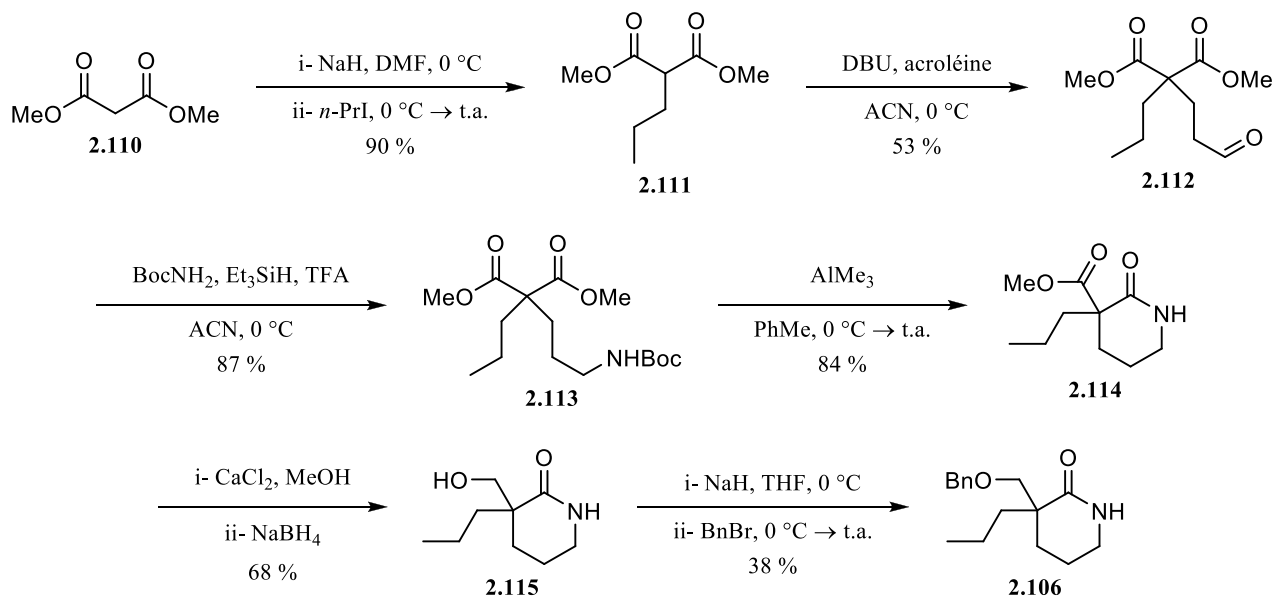


Schéma 2.28.

Le substrat **2.106** a enfin pu être soumis aux conditions de réarrangement optimisées en présence du réactif d'iode(III) **2.53**. Après 24 h de réaction, le spectre RMN du mélange réactionnel brut révélait toutefois majoritairement la présence du produit de départ. Contrairement à l'autre substrat éthéré étudié **2.76** qui avait complètement décomposé, seulement des traces de dégradation semblaient présentes cette fois-ci. Il semblait donc que l'effet électroattracteur par induction de l'oxygène situé à proximité du centre migrant soit suffisant pour complètement désactiver le substrat vis-à-vis la contraction de cycle.

2.5. Vers une meilleure compréhension du réarrangement

Puisque des facteurs subtils semblaient avoir une influence majeure sur l'efficacité du réarrangement, une étude plus en profondeur des aspects mécanistiques en jeu s'imposait. Des études RMN effectuées sur les lactames **2.43** et **2.61** par Nora Heinrich, alors stagiaire postdoctorale au laboratoire, nous ont permis de dégager deux conclusions importantes. La première est qu'un complexe peut bel et bien être observé simplement en mélangeant l'iodane et un lactame dans un solvant (schéma 2.29). Tel qu'il a été proposé pour les amides, on peut imaginer deux complexes différents qui seraient issus d'un lactame et de l'iodane, soit celui complexé par l'azote (**2.116** ou **2.117**) ou celui complexé par l'oxygène (**2.118** ou **2.119**). Par contre, un seul ensemble de nouveaux signaux apparaît sur le spectre des deux composés lorsqu'ils ont été mélangés avec l'iodane **2.53** dans le chloroforme deutéré. Les déplacements chimiques observés dans le spectre du proton et celui du carbone indiquent que l'espèce présente pourrait correspondre à **2.116** ou **2.117**, mais rien ne nous permet d'exclure que les signaux observés correspondent à une moyenne dynamique entre les deux complexes dont l'équilibration serait rapide à l'échelle de temps de la RMN. Les résultats indiquent par ailleurs que le (ou les) complexe(s) est (sont) à l'équilibre avec la forme libre du lactame et que cet équilibre peut être déplacé pour favoriser le produit complexé avec l'ajout d'une plus grande quantité d'iodane. Dans le cas du lactame bis-substitué **2.43**, ceci est vrai jusqu'à ce qu'un plateau soit atteint après l'ajout de 2,60 équivalents de l'iodane, au-delà de quoi les ajouts subséquents n'ont plus d'influence et le ratio des deux espèces reste à environ 2,8:1 en faveur du complexe **2.116**. Dans le cas du lactame monosubstitué **2.61**, un plateau ne semble toujours pas atteint après l'ajout de 4,40 équivalents de l'iodane.

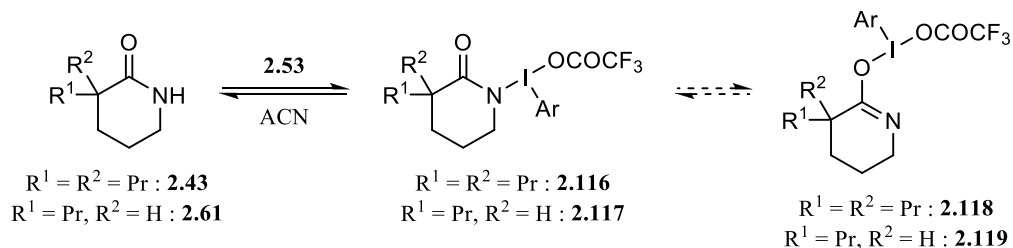


Schéma 2.29.

Pour compléter ces résultats, nous avons tenté d'isoler le complexe qui avait été observé par Nora Heinrich pour mieux le caractériser et idéalement obtenir une preuve cristallographique de sa structure pour confirmer le mode de complexation. Nous avons donc soumis le lactame **2.43** à 1,00 équivalent de l'iodane **2.53** sous vide pour tenter de pousser l'équilibre de complexation vers les produits en favorisant la perte d'une molécule du TFA volatil formé. Nous sommes parvenus à isoler une pâte correspondant au complexe observé précédemment par RMN en mélange avec le lactame libre dans un ratio de 3:1 (schéma 2.30). Malheureusement, les efforts déployés dans le but de cristalliser ce produit ont échoué et les manipulations effectuées ont semblé conduire à une dégradation du complexe ou une rééquilibration des deux espèces, puisqu'un spectre RMN du solide amorphe obtenu a démontré que la teneur en complexe **2.116** du nouveau mélange était plus faible qu'au départ.

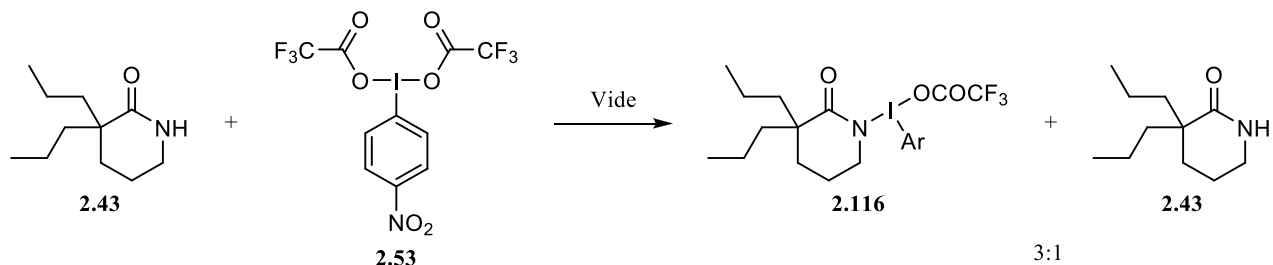


Schéma 2.30.

L'autre conclusion qui peut être tirée des études RMN faites par Nora Heinrich est que le complexe lactame-iodane semble être instable et se décomposer avec le temps. La vitesse de cette décomposition dépend du solvant et est significativement plus lente dans l'acétonitrile que dans le chloroforme deutéré. Cette dégradation s'accompagne de l'apparition de nouveaux signaux RMN dans la région aromatique, mais pas dans la région aliphatique du spectre, ce qui laisse supposer que le lactame reste inerte, alors que l'iodane seul se décompose et mène à la disparition du complexe.

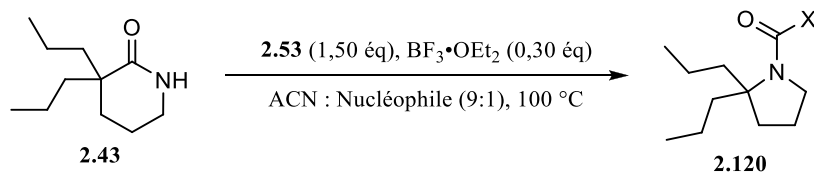
Cette instabilité apparente du complexe lactame-iodane dans l'étude RMN rejoint une observation qui avait été faite dans l'analyse des suivis de réaction. Nous avons alors remarqué que, même avec les substrats non-réactifs (par exemple le lactame monosubstitué **2.61**), aucune trace du réactif d'iode(III) n'était présente dès environ 15 minutes après le début de la réaction. En RMN, les signaux correspondant au réactif disparaissaient alors au profit des signaux correspondants à l'iodo-4-nitrobenzène.

Au vu de ces résultats, nous supposons que des réactions secondaires de décomposition doivent être en compétition avec le réarrangement. La réaction souhaitée tout comme les réactions secondaires doivent être rapides dans le milieu réactionnel et avoir des barrières d'énergie similaires. Ceci expliquerait qu'une variation minime sur la capacité migratoire du substrat diminue aussi drastiquement le rendement, en permettant aux réactions secondaires de prendre le dessus et ainsi ne laisser aucun réactif d'iode(III) disponible pour effectuer le réarrangement.

Puisque l'iodo-4-nitrobenzène est formé même en l'absence de réaction avec le substrat, une autre espèce doit agir comme réducteur pour l'iodane dans le milieu réactionnel. Le principal candidat pour effectuer cette réduction dans les conditions réactionnelles nous apparaissait être le méthanol employé comme solvant, qui pourrait être oxydé en formaldéhyde. Nous avons donc tenté d'utiliser d'autres nucléophiles difficilement oxydables dans les conditions réactionnelles en quantité équivalente (en volume pour les réactifs liquides, en moles pour le TBAC solide) pour le remplacer en utilisant le substrat **2.43** employé pour l'optimisation. Les résultats sont rapportés au tableau 2.7 et démontrent bien qu'aucun autre nucléophile n'a pu produire de résultat aussi intéressant que ceux obtenus avec le méthanol. Bien que l'oxydation du nucléophile soit maintenant difficile, seulement deux de ces réactions ont fourni un produit qui pourrait provenir d'une contraction de cycle. Sans l'ajout d'un nucléophile externe (entrée 1), il était attendu que l'acide trifluoroacétique formé au cours de la réaction puisse agir comme nucléophile. Dans ce cas, ainsi qu'avec l'ajout d'acide acétique comme nucléophile (entrée 2), nous nous attendions à la formation d'un anhydride mixte par l'addition de l'acide trifluoroacétique ou acétique sur l'ion *N*-acylium formé au cours de la réaction. Cet anhydride mixte aurait ensuite pu être traité avec du méthanol pour obtenir le carbamate correspondant. Par contre, des inconnus ont plutôt été observés. La formule brute obtenue par HRMS de chacun correspond à la masse du lactame de départ augmentée respectivement d'un fragment trifluorométhyle ou méthyle. Un signal dans le spectre RMN ¹⁹F de l'inconnu **2.121** confirme la présence d'un ou plusieurs atomes de fluors chimiquement équivalents dans la structure. Les données spectroscopiques obtenues ne nous ont pas permis d'assigner définitivement une structure à ces

inconnus, mais celles qui nous apparaissent les plus probables sont représentées à la figure 2.6. Ces composés pourraient être formés *via* l'anhydride mixte attendu, qui se réarrangerait ensuite dans un mécanisme semblable à celui proposé au schéma 2.3 présenté à la section 2.1. Bien que ces produits seraient issus d'une contraction de cycle, nous ne nous sommes pas attardés à étudier d'avantage ce résultat vu les rendements relativement faibles obtenus. Dans le cas où de l'eau ou un ion chlorure ont été utilisés comme nucléophiles, aucune réaction n'a été observée (entrées 3 et 4). Ceci pourrait indiquer que les additifs utilisés dans cette étude interagissent avec l'iodane, par exemple par échange de ligands, pour former une nouvelle espèce d'iode(III) incapable d'exécuter le réarrangement. Ce même effet pourrait être à l'origine de la différence de rendement marquée entre les conditions montrées aux entrées 1 et 2. Finalement, une réaction secondaire a été observée lorsque le *t*-butanol a été utilisé comme nucléophile. Dans ce cas, du *t*-butylacétamide a été formé par une réaction de Ritter avec l'acétonitrile aussi présent comme solvant et catalysée par le $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (entrée 5).

Tableau 2.7. Effet du remplacement du MeOH par différents nucléophiles.



Entrée	Nucléophile	Résultat
1	- ^a	inconnu 2.121 (30 %)
2	AcOH ^a	inconnu 2.122 (4 %)
3	H ₂ O ^b	aucune réaction
4	TBAC ^a	aucune réaction
5	<i>t</i> -BuOH ^c	<i>t</i> -butylacétamide

a) Suivi d'un traitement avec MeOH/Et₃N pour obtenir le carbamate de méthyle. b) Amine secondaire attendue. c) Carbamate de *t*-butyle attendu.

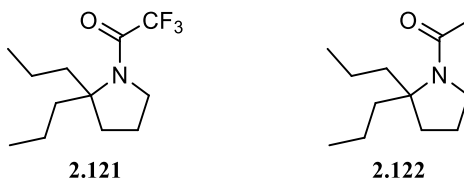


Figure 2.6. Structures plausibles pour les inconnus **2.121** et **2.122**.

Puisque la décomposition de l'iodane semble être au cœur des problèmes qui limitent l'étendue du réarrangement, nous avons décidé d'explorer des iodanes alternatifs dans l'espoir que ceux-ci se démontreraient plus efficaces. Nous avons d'abord tenté de traiter préalablement le réactif usuel **2.53** avec le triflate de triméthylsilyle, ce qui devrait former l'espèce activée **2.123** (schéma 2.31). Nous espérons que cette dernière, plus réactive, puisse effectuer le réarrangement plus rapidement qu'elle ne se décompose. Dans ces conditions, le carbamate désiré a bel et bien pu être isolé, mais malheureusement dans un rendement plus faible que dans nos conditions optimales.

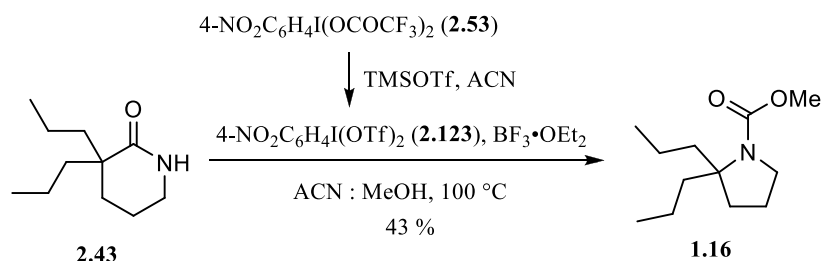


Schéma 2.31.

À l'inverse, nous avons aussi tenté de rendre le réactif plus stable en utilisant l'iodane **2.124**, possédant un cycle aromatique portant un ligand interne, donc moins labile. La plus grande stabilité de cet iodane le rend par contre aussi moins réactif, à un tel point qu'aucune réaction ne s'est produite (schéma 2.32). D'autres iodanes divers ont aussi été synthétisés et testés pour évaluer la différence de réactivité d'iodanes portant une variété de groupements électroattracteurs. L'iodane **2.125** nous confirme que les réactifs portant un ligand interne ne sont pas productifs. La réactivité de l'iodane **2.126** démontre que l'effet électroattracteur inductif accentué en rapprochant le groupement nitro ne mène qu'à une amélioration négligeable de la réactivité. L'iodane perfluoré **2.127**, quant à lui a montré un comportement inattendu, en donnant une augmentation du rendement avec les substrats **2.61** et **2.66**, mais une diminution avec le substrat modèle **2.43**. Il s'agit d'ailleurs du résultat le plus prometteur que nous ayons pu obtenir jusqu'à maintenant avec un lactame ayant un centre migrant monosubstitué. Ceci laisse entrevoir que chaque substrat pourrait se comporter différemment face aux réactifs et qu'une optimisation systématique serait possiblement nécessaire pour chacun.

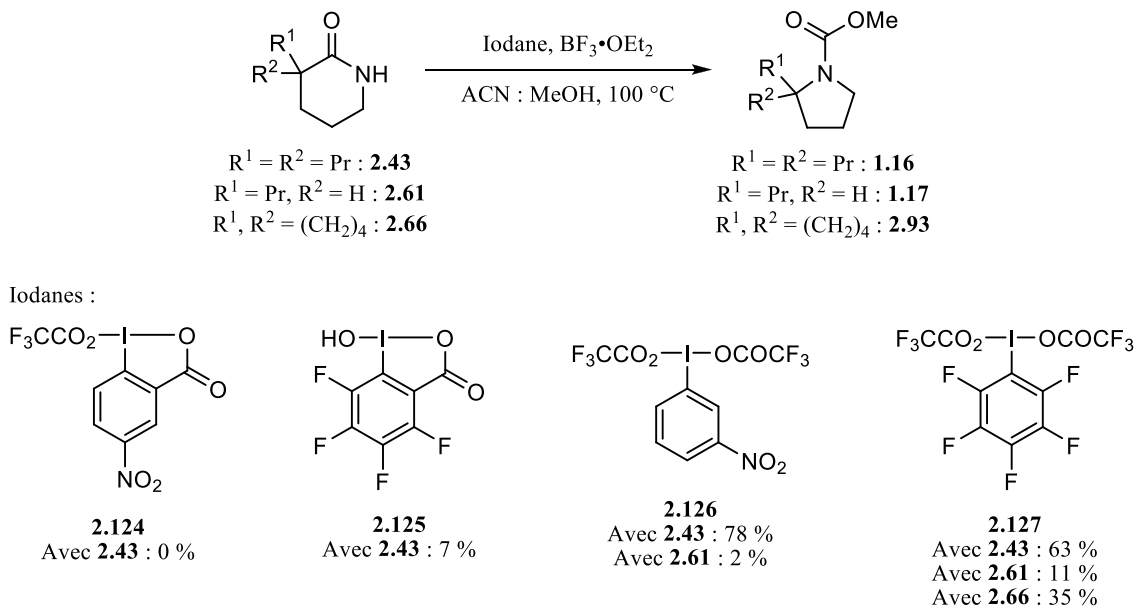


Schéma 2.32.

Malgré ces variations dans l'efficacité des iodanes et les résultats prometteurs obtenus, il nous a été impossible de déceler une corrélation logique entre la structure des iodanes à leur efficacité. Selon nous, une nouvelle optimisation du réactif serait à ce stade la seule façon envisageable d'obtenir une méthode générale pour ce réarrangement. Il serait par contre difficile de la mener d'une manière systématique et raisonnée vu l'absence de tendance dans nos résultats; une pléthore d'iodanes électron-pauvres devraient être fabriqués et testés à l'aveugle jusqu'à tomber sur un réactif efficace, sans pouvoir s'appuyer sur une logique connue. Cette approche nous semblait à ce moment-ci trop risquée et exigeante en termes de temps.

Nous avons donc dévié des réactifs d'iode(III) pour explorer d'autres espèces oxydantes qui pourraient effectuer la réaction voulue avec le substrat modèle **2.43**. Le tétraacétate de plomb, aussi connu pour effectuer le réarrangement de Hofmann des amides, a été essayé dans des conditions autrement identiques aux conditions optimisées, mais aucune réaction n'a eu lieu. Des réactifs d'iode de niveau d'oxydation supérieur ont aussi été évalués : le réactif de Dess-Martin, l'IBX et l'acide periodique. Dans chaque cas, aucune trace du carbamate attendu n'a pu être identifié dans les mélanges bruts. Par contre, deux nouvelles espèces inséparables, **2.128** et **2.129** sont apparues et ont été récupérées en mélange. Les structures de ces deux espèces sont représentées à la figure 2.7. Elles pourraient toutes deux être issues d'une condensation du lactame de départ sur une molécule de formaldéhyde, qui serait elle-même formée *in situ* par l'oxydation du méthanol par le réactif d'iode. Un nouvel examen de plusieurs spectres RMN

des mélanges réactionnels bruts obtenus lors de la première optimisation a révélé que ces deux composés apparaissaient aussi parfois avec le réactif d'iode(III) **2.53**. Ceci supporte une hypothèse préalablement formulée, soit que l'oxydation du méthanol soit l'une des causes de la réduction de l'iodane. Par contre, ces deux produits n'avaient pas pu être isolés à ce stade puisque de très petites quantités seulement étaient formées, et car ils ne révélaient tous deux que très faiblement sur une plaque de CCM avec les révélateurs à notre disposition. Par intégration RMN, par contre, il nous est possible de constater que les quantités de ces produits formées sont si faibles qu'elles ne peuvent expliquer à elles seules la disparition de l'entière du réactif d'iode(III). D'autres voies de dégradation doivent aussi être en jeu, mais nous sommes à ce jour incapable de les identifier.

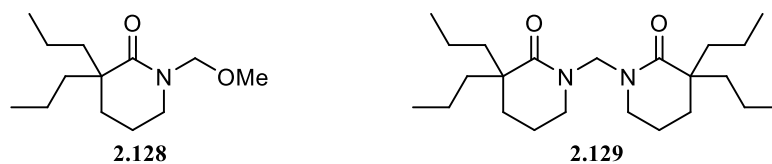


Figure 2.7. Structure des composés de réaction secondaire **2.128** et **2.129**.

2.6. Approche vers un réarrangement de type Beckmann oxydatif

L'expertise acquise avec l'utilisation de réactifs d'iode(III) nous a amené à entrevoir la possibilité d'exploiter leur réactivité électrophile, puis nucléofuge, pour développer une variation oxydative du réarrangement de Beckmann. Plutôt que de tenter d'oxyder un lactame en acide hydroxamique ou de promouvoir directement son réarrangement avec le réactif d'iode(III), ceci permettrait de convertir une oxime issue d'une cétone cyclique en acide hydroxamique cyclique. Nous pourrions ensuite exploiter les méthodes que nous avons précédemment développées pour le réarrangement du *N*-méthyloxy- ou du *N*-triflyloxylactame correspondant. Quelques précédents existent pour des réactions de type Beckmann menant aux acides hydroxamiques cycliques. On retrouve parmi celles-ci une réaction développée par le groupe de King et utilisant un atome d'azote déjà à un niveau d'oxydation supérieur sous la forme de l'acide de Piloty, PhSO_2NHOH (schéma 2.33).⁶⁸ Malheureusement, les conditions rapportées n'offrent que des rendements modestes pour obtenir des cycles à cinq membres, et encore plus bas pour les cycles plus grands qui nous seraient utiles.



Schéma 2.34.

Schéma 2.35.

Nous avons donc commencé par utiliser des conditions similaires à celles employées par Moriarty pour obtenir un intermédiaire de type **2.139**, mais en les modifiant de façon à tenter de le convertir ensuite en produit d'expansion de cycle de type **2.141** plutôt que **2.140**. Peu d'essais ont été effectués avec une oxime non-protégée, mais tous se sont soldés par l'hydrolyse du composé et aucune expansion de cycle n'a été observée. Nous avons donc porté nos efforts vers l'emploi de l'*O*-benzyloxime **2.142**, avec laquelle le produit désiré pourrait aussi être obtenu en suivant un mécanisme impliquant la complexation de l'atome d'azote par l'iodane pour donner le complexe **2.144** tel que présenté au schéma 2.36.

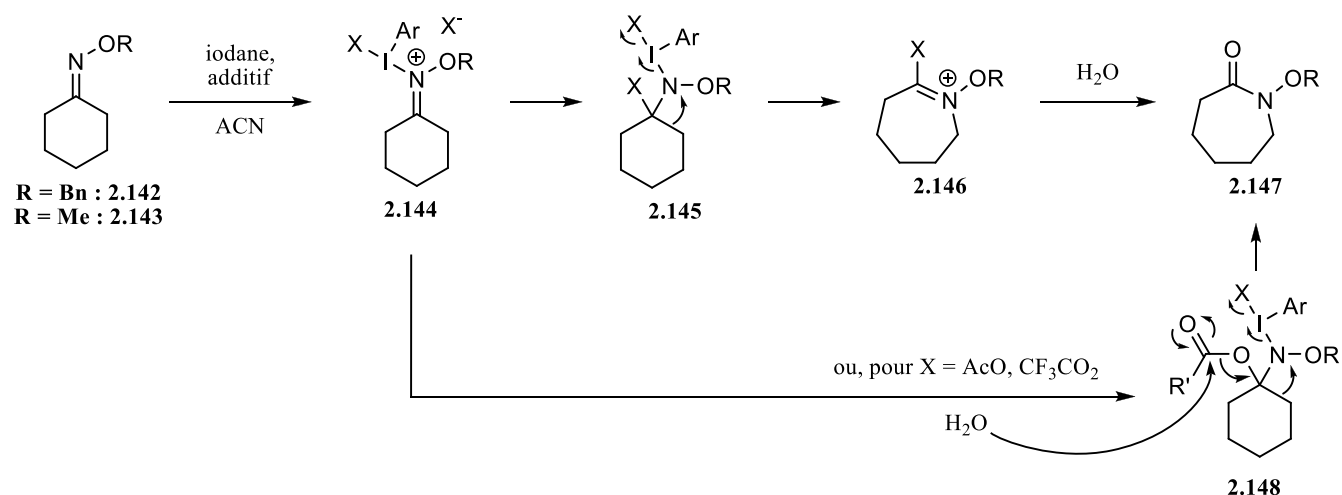


Schéma 2.36.

Les conditions rapportées par le groupe de Moriarty pour l'oxydation des oximes libres à l'aide d'un réactif d'iode(III), lorsqu'appliquées à l'oxime protégée **2.142**, n'ont pas permis d'observer de réaction, seul le produit de départ ayant été réisolé (tableau 2.8, entrée 1). D'autres conditions ont donc été testées, à commencer par l'utilisation d'iodanes plus réactifs tels le PIFA ou l'iodane **2.53** précédemment employé dans le réarrangement des lactames. À température ambiante, la cyclohexanone **2.134** a été le seul produit identifiable formé avec chacun des deux réactifs employés, malgré le fait que l'oxime soit *O*-substitué (entrées 2 et 3). À plus haute température, par contre, le produit d'expansion de cycle désiré **2.149** a bel et bien été observé, à l'état de traces avec le PIFA (entrée 4), et en un rendement de 18 % lorsque l'iodane **2.53** a été employé (entrée 5). Malheureusement, ce résultat n'a pas été reproductible : une tentative de le répéter dans exactement les mêmes conditions a mené à la décomposition sans trace du produit désiré (entrée 6).

Dans plusieurs de ces essais, le mélange réactionnel a lentement pris une couleur bleu-vert, caractéristique des composés acyloxy nitroso, peu de temps après l'ajout du réactif d'iode(III). Cette même couleur bleu-vert a d'ailleurs été observée très rapidement lors des essais avec l'oxime ne portant qu'un hydrogène, et est rapportée dans les travaux des groupes de King et Moriarty mentionnés plus haut. Ceci pourrait indiquer que l'oxime est débenzylée par l'iodane ou par l'acide formé au cours de la réaction, et que l'oxime maintenant déprotégée s'oxyde ensuite en fonction acyloxy nitroso. Pour tenter de pallier ce problème de déalkylation, l'oxime *O*-méthylée **2.143** a été utilisée comme substrat au lieu de l'oxime *O*-benzylée **2.142**, mais seul de la dégradation a été observée (entrée 7).

Tableau 2.8. Essais de réarrangement de type Beckmann de niveau d'oxydation supérieur.

O=C1CCCCC1.N=OBn>>O=C1N(OBn)CCCCC1

2.142 2.149

Entrée	Iodane	Température	Résultat
1	PIDA	t.a.	aucune réaction
2	PIFA	t.a.	cyclohexanone
3	2.53	t.a.	cyclohexanone + décomposition
4	PIFA	reflux	cyclohexanone + traces de 2.149
5	2.53	reflux	2.149 (18 %)
6	2.53	reflux	décomposition
7 ^a	2.53	reflux	décomposition

a) La *O*-méthyloxime du cyclohexanone **2.143** a été utilisée comme substrat.

Puisque la cyclohexanone **2.134**, formellement un produit d'hydrolyse de l'oxime **2.142**, a souvent été le seul produit identifiable formé lors de nos essais, des conditions où elle pourrait reformer l'oxime *in situ* ont été testées, en utilisant la cétone elle-même comme produit de départ et en la soumettant à l'*O*-benzylhydroxylamine et à l'iodane dans un même pot réactionnel (schéma 2.37). Un résultat prometteur et cette fois reproductible a été obtenu, avec la formation du produit d'expansion de cycle **2.149** dans un rendement de 12 %. Ce rendement était par contre trop faible pour être synthétiquement utile.

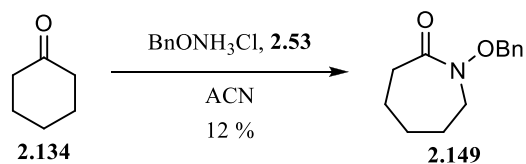


Schéma 2.37.

Suite à l'obtention de ces rendements bas et vu les difficultés à reproduire la réaction, nous avons décidé de prioriser d'autres projets, et celui-ci a été abandonné. Malgré tout, la preuve de concept obtenue pour cette réaction reste très intéressante, mais beaucoup de travail serait nécessaire pour identifier les facteurs importants pour la rendre reproductible. Plusieurs pistes restent à explorer; par exemple, l'addition d'eau dans les conditions de réaction pourrait favoriser l'hydrolyse des intermédiaires **2.146** ou **2.148** pour plus facilement mener aux produits désirés. Les travaux du groupe de King relatifs à l'expansion de cycle des composés acyloxy nitroso, publiés après ces essais, ont révélé que des conditions basiques nucléophiles relativement fortes sont idéales pour promouvoir cette réaction, ce qui supporte cette hypothèse. L'utilisation d'autres nucléophiles et l'addition d'une base pourraient aussi être considérées. De nouveaux substrats pourraient aussi être utilisés : la grandeur de cycle semble jouer un rôle majeur dans l'efficacité de certaines réactions apparentées,⁶⁸ et un centre migrant plus substitué pourrait aussi favoriser la réaction. De plus, les conditions avec une formation *in situ* de l'oxime semblaient prometteuses, mais l'obtention du produit d'hydrolyse se fait vraisemblablement par déalkylation puis oxydation de l'oxime et non par un mécanisme d'hydrolyse simple.⁷¹ De ce fait, la cétone est régénérée, mais pas l'hydroxylamine, qui doit être complètement consommée avant la cétone; de nouveaux essais employant un plus grand excès de l'hydroxylamine pourraient donc être effectués.

2.7. Conclusion

Bien que des progrès importants aient été faits vis-à-vis le réarrangement des lactames par des réactifs d'iode(III), nous n'avons pas été en mesure d'obtenir une méthode générale pouvant être appliquée à une vaste gamme de substrats. Il semble qu'un équilibre soit difficile à atteindre entre deux facteurs qui sont en opposition, soit une stabilité adéquate du réactif pour qu'il puisse tolérer les conditions réactionnelles et une réactivité suffisante pour pouvoir effectuer la réaction souhaitée. Nous sommes arrivés à la conclusion que les iodanes dont l'utilisation est actuellement répandue ne conviennent pas aux besoins de cette réaction et que de nouveaux réactifs devraient donc être élaborés. De plus, la nature du réactif

d'iode(III) devrait possiblement être optimisée pour chaque substrat, ce qui limiterait l'applicabilité de la réaction.

Nous croyons tout de même que l'obtention d'une preuve de concept pour ce réarrangement demeure une réalisation importante. L'optimisation des conditions et l'étude de différents facteurs en jeu ont aussi mené à une compréhension plus approfondie des possibilités et limitations de la réaction et seront certainement très utiles pour la poursuite de la recherche dans ce domaine. Notamment, quelques groupes ont postulé que des ions acylnitrénium peuvent être générés par l'action d'un réactif d'iode(III) sur un amide.^{67,73} Ils affirment qu'un groupement électrodonneur adjacent à l'azote, par exemple un aryle ou un atome d'oxygène, est nécessaire pour stabiliser cet intermédiaire haut en énergie et permettre sa formation. Sur la base de cette affirmation, nous pourrions proposer que des substrats tels que **2.150** (schéma 2.38a) ou **2.153** (schéma 2.38b) pourraient profiter du même effet pour, à leur tour, mener plus facilement à un intermédiaire acylnitrénium ou à un état de transition à caractère acylnitrénium lors du réarrangement souhaité. Cet intermédiaire plus stable pourrait donc potentiellement être obtenu dans des conditions plus douces ou à l'aide d'iodanes moins réactifs et donc limiter les problèmes de dégradation du réactif. Cependant l'alignement du doublet de l'oxygène d'un substrat tel que **2.150** n'est pas idéal pour stabiliser l'orbitale vide de l'ion acylnitrénium, et serait encore plus difficile dans le cas du système π de l'aryle d'un substrat tel que **2.153** (figure 2.8). Une torsion plus ou moins importante de la structure devrait donc s'effectuer avec le départ du groupement partant, ce qui risque d'introduire une tension supplémentaire dans le cycle qui pourrait être problématique. Si l'utilisation de tels substrats permettait le réarrangement mais était obligatoire au succès de la réaction, l'étendue serait relativement limitée, mais les produits formés seraient tout de même des isoxazolidines **2.152** ou des indolines **2.155**, qui peuvent être d'un grand intérêt en chimie médicinale ou en synthèse de produits naturels, entre autres.⁷⁴

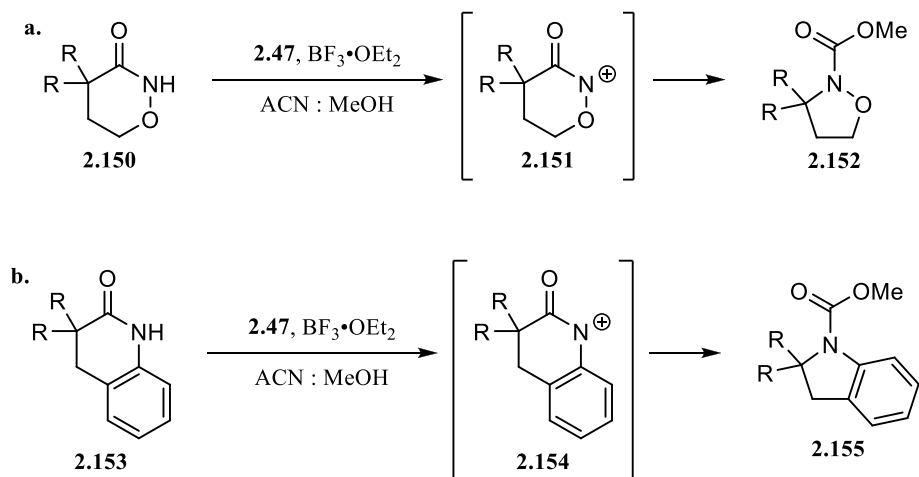


Schéma 2.38.

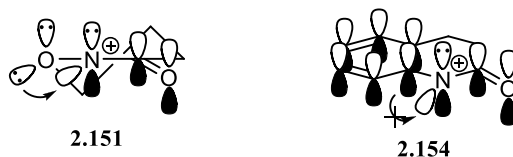


Figure 2.8. Alignement des orbitales pour la stabilisation d'un acylnitrénium.

Face à ces heurts en route vers des conditions générales pour le réarrangement des lactames, nous avons décidé de réorienter nos efforts pour revenir à une version du réarrangement précédemment développée dans notre laboratoire et en proposer une application en synthèse. Jusqu'alors, un seul exemple d'application d'un réarrangement de dérivé de lactame dans la synthèse d'un produit naturel avait été publié, celle de la géphyrotoxine 287C employant le réarrangement d'un *N*-chlorolactame comme étape clé. Nous avons cette fois décidé d'exploiter une possibilité unique au réarrangement des *N*-métyloxylactames dans une approche vers le squelette de la palau'amine.

CHAPITRE 3 : SYNTHÈSE DU SQUELETTE TÉTRACYCLIQUE ABDE DE LA PALAU'AMINE

3.1. Introduction – La palau'amine

La palau'amine (**3.1**, figure 3.1) a été isolée pour la première fois en 1993 de l'éponge marine *Stylotella Agminata* par le groupe de Scheuer qui lui a assigné la structure **3.2**.^{75,76} Les échantillons d'éponges ont été recueillis dans les Îles Caroline orientales de la République de Palaos, ou Palau en anglais, d'où l'alkaloïde tire son nom. Depuis lors, la palau'amine a reçu beaucoup d'attention de la part de la communauté scientifique. D'une part, ses propriétés biologiques sont marquées, surtout en ce qui a trait à son activité antibactérienne, antifongique, antitumorale et immunosuppressive,^{75–78} pour lesquelles elle a d'ailleurs été brevetée.⁷⁹ D'autre part, d'un point de vue synthétique, la palau'amine a attiré beaucoup d'attention grâce à son squelette densément fonctionnalisé et son ratio azote : carbone élevé, supérieur à 1:2.

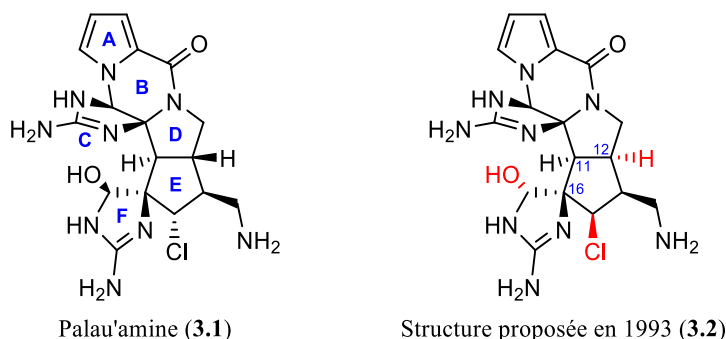


Figure 3.1. Structures proposée et avérée de la palau'amine.

En 2007, la communauté a commencé à s'interroger sur la structure proposée de la palau'amine et plus précisément sur la nature de la jonction entre les cycles à cinq membres D et E. Le groupe de Scheuer affirmait au départ que « le cycle bicyclo[3.3.0]azaoctane est assurément de jonction *cis* », malgré le déplacement chimique du carbone en position 16 qu'ils jugent cohérent avec un système bicyclo[3.3.0] particulièrement tendu, l'absence de corrélation ROESY entre les protons en position 11 et 12, et une constante de couplage de 14,1 Hz entre ces mêmes protons.^{75,76} Ils justifiaient cette constante de couplage anormalement élevée en la comparant avec celles rapportées pour le tétraacétate de leucodrine (**3.3**, figure 3.2), qu'ils considèrent représentatif, car il s'agit d'une structure bicyclique spiro relativement rigide.⁸⁰

Les constantes entre les protons 3 et 2/2' de **3.3** sont de 12,4 et 7,8 Hz, une constante de 14,1 Hz pour la palau'amine leur semblait donc raisonnable par rapport aux 12,4 Hz qu'ils croyaient associés au couplage *cis*, $J_{2',3}$.

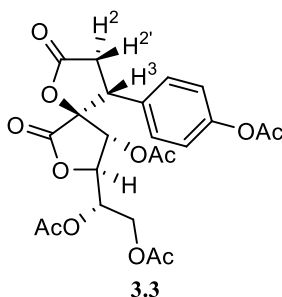


Figure 3.2. Structure du tétraacétate de leucodrine.

Plusieurs groupes de recherche ont donc fait des études pour tenter d'élucider la structure réelle de la palau'amine, mettant à profit des méthodes spectroscopiques,⁸¹⁻⁸³ computationnelles^{84,85} et synthétiques⁸⁶. Leurs efforts combinés ont permis d'élucider la structure réelle de la palau'amine, **3.1**, qui présente une jonction *trans* des cycles à cinq membre D et E.

Cette réassignation de la jonction de cycle rapproche la palau'amine de plusieurs de ses congénères de la famille des alcaloïdes pyrrole-imidazoles, soient les sceptrines (**3.4**), les agéliférines (**3.5**), les axinellamines (**3.6**), les massadines (**3.7**), les styloguanidines (**3.8**), et les konbu'acidines (**3.9**). Un membre représentatif de chaque sous-famille apparaît à la figure 3.3. Les substituants sur les deux centres correspondants à la jonction des cycles D et E de la palau'amine, indiqués en bleu, sont d'orientation relative *trans* dans tous les squelette pyrrole-imidazole répertoriés, à l'exception des nagélamides (**3.10**).

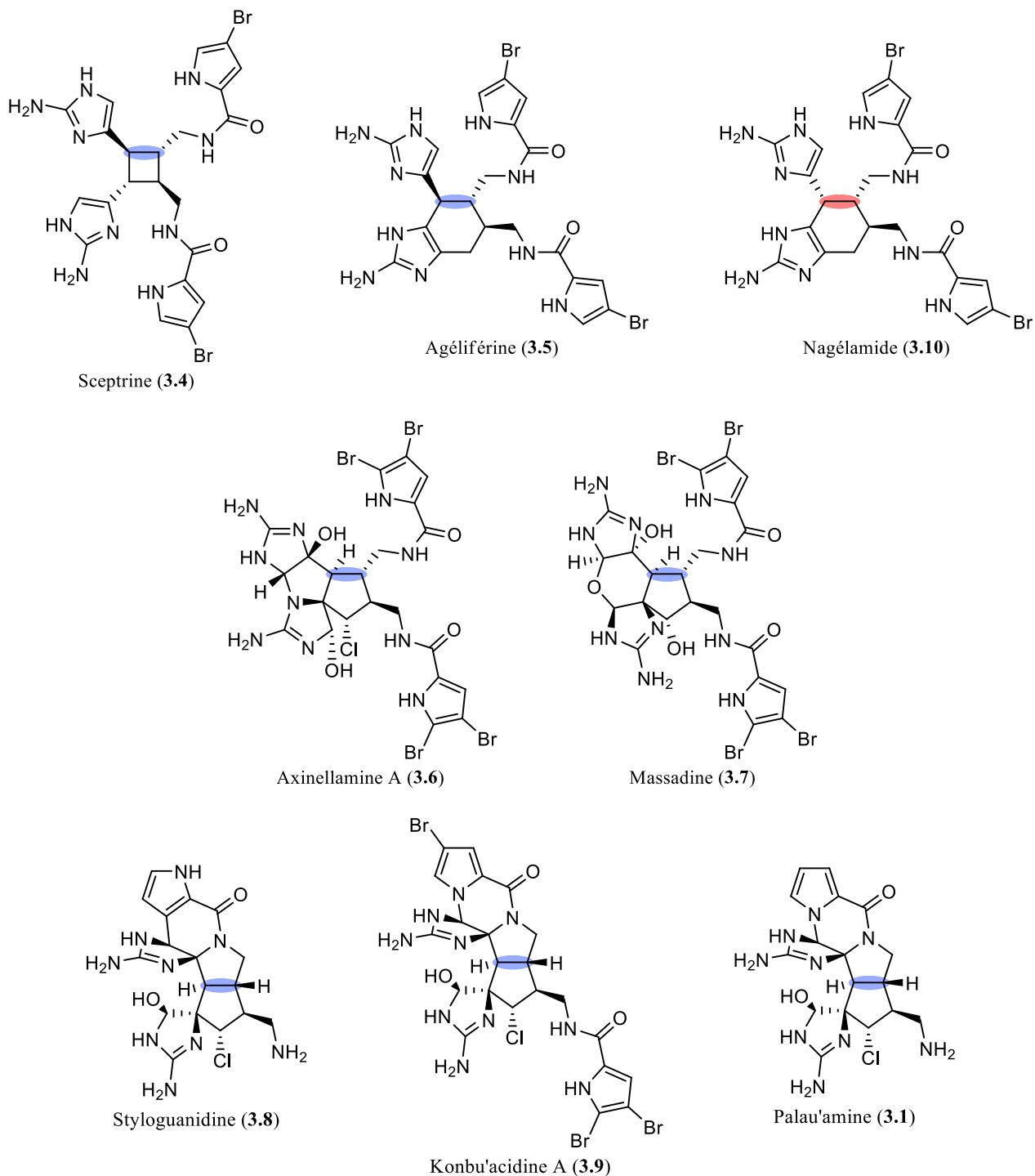


Figure 3.3. Les sous-familles d'alcaloïdes pyrrole-imidazole.

Tous les alcaloïdes pyrrole-imidazole présentés sont des dimères de la clathrodine (3.11), de l'hyménidine (3.12) ou de l'oridine (3.13). Ces trois fragments de base sont issus de l'histidine 3.14, de la proline 3.15 et de l'ornithine 3.16, via les intermédiaires 3.17 et 3.18 tel que présenté au schéma 3.1.⁸⁷ Vu les trois

monomères possibles, chaque sous-famille comporte plusieurs membres qui diffèrent principalement par le nombre d'atomes de brome incorporés sur les pyrroles de leur structure.

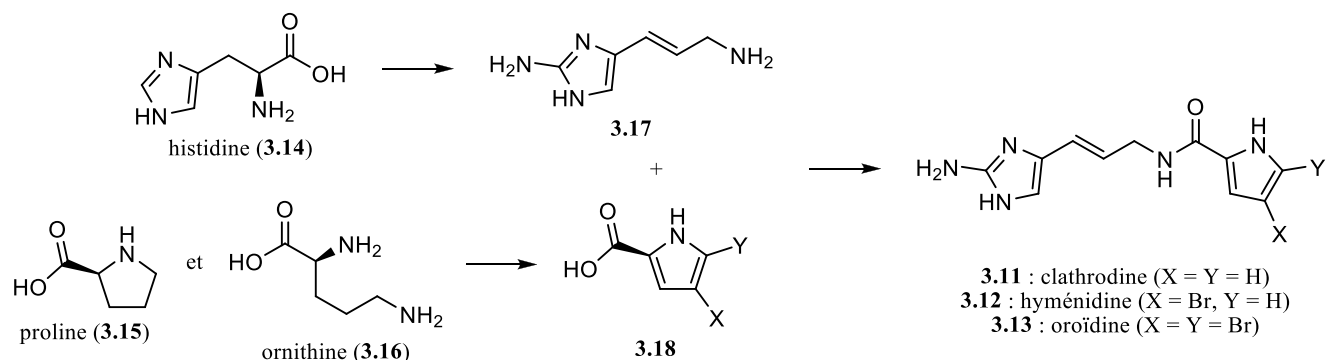


Schéma 3.1.

Bien que la biosynthèse de chacun des alcaloïdes pyrrole-imidazole ne soit pas définitivement connue, plusieurs hypothèses ont été formulées et ont été d'une grande inspiration pour plusieurs approches en synthèse totale. Pour plusieurs des groupes de recherche s'étant penchés sur la question, tous les dimères de la clathrodine ou de ses dérivés sont reliés par un même chemin biosynthétique. Les axinellamines, massadines, styloguanidines, konbu'acidines et palau'amines seraient d'ailleurs toutes issues d'intermédiaires communs, nommés « pré-axinellamines », tel que représenté au bas du schéma 3.2. Pour certains membres des styloguanidines, l'amide de la chaîne latérale est ensuite hydrolysé. Cette même réaction chez les konbu'acidines donne naissance aux palau'amines.

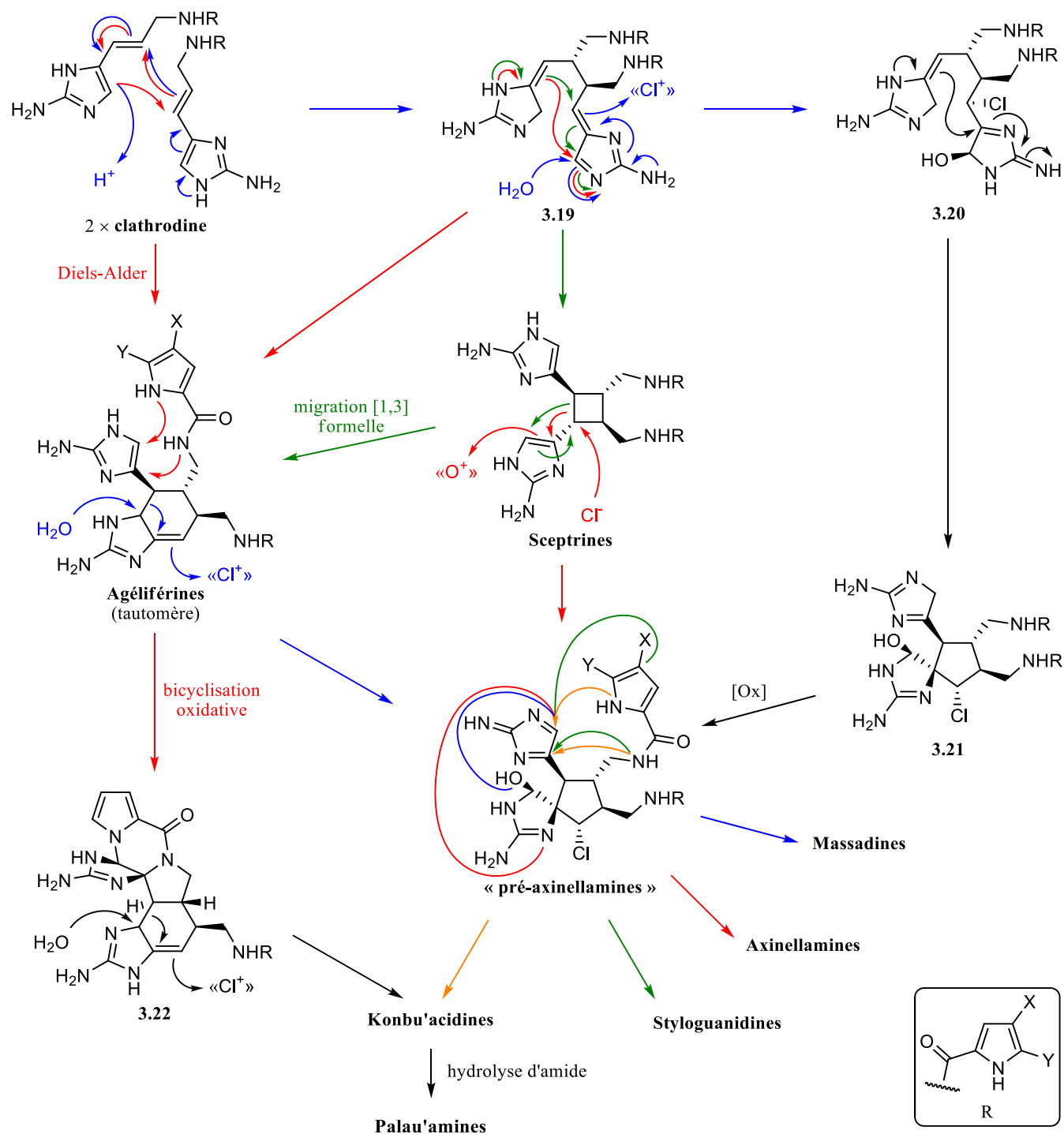


Schéma 3.2.

Un résumé des principales propositions biosynthétiques pour la formation des pré-axinellamines est aussi présenté au schéma 3.2. Selon certaines d'entre elles, les pré-axinellamines pourraient provenir d'autres familles d'alcaloïdes pyrrole-imidazole, soit des sceptrines par une expansion de cycle, ou des

agéliférines par une contraction de cycle.⁸⁵ Selon le groupe de Rinehart, celles-ci seraient elles-mêmes obtenues *via* l'intermédiaire dimérique de la clathrodine **3.19**.⁸⁸ Le groupe de Baran propose une alternative, dans laquelle seule la cyclisation menant aux sceptrines aurait lieu, et qu'une migration [1,3] formelle mènerait ensuite aux agéliférines,⁸⁹ probablement *via* un intermédiaire diradicalaire.⁹⁰

Une hypothèse différente émise par le groupe de Al Mourabit propose une voie dite « linéaire », dans laquelle le dimère **3.19** serait fonctionnalisé d'abord pour donner **3.20**, avant qu'une cyclisation n'ait lieu. Ce n'est qu'ensuite que se produirait cette cyclisation pour mener à **3.21**, puis aux pré-axinellamines par oxydation de l'aminoimidazole.⁹¹

Une dernière proposition a été amenée par le groupe de Chen⁹² et est en fait une adaptation de l'hypothèse formulée au départ par le groupe de Scheuer pour la première structure proposée de la palau'amine.⁷⁶ Selon cette hypothèse, la clathrodine pourrait dimériser par une réaction de type Diels-Alder pour donner en une seule étape un tautomère de l'agéliférine. Contrairement à ce qui été formulé dans une hypothèse précédente, les groupes de Chen et Scheuer proposent que les cyclisations se produiraient d'abord pour donner **3.22**, avant que la contraction de cycle n'ait lieu. L'inversion des étapes rend cette hypothèse unique par rapport aux autres en excluant complètement l'implication d'un intermédiaire pré-axinellamine commun dans la formation de nombreux alcaloïdes pyrrole-imidazole.

Avec la réassignation de sa structure, la palau'amine est devenue l'un des très rares produits naturels comportant un bicycle 5,5 de jonction *trans*. En effet, un survol de la littérature nous a permis de trouver uniquement 13 types de squelettes comportant une telle portion dans leur structure.⁹³⁻¹⁰⁵ Un produit naturel représentatif de chaque squelette est illustré à la figure 3.4. Certains de ceux-ci n'existent que dans un composé unique, d'autres comme celui de la santolinifolide A ou de la kulactone sont partagés par toute une famille. Il est à noter que la structure de certaines de ces molécules ont été confirmées par synthèse ou par DRX, alors que d'autres ont été proposées en se basant uniquement sur leurs caractéristiques spectroscopiques en RMN. Cependant, les cycles à 5 membres sont notoires pour la difficulté à en assigner la stéréochimie par RMN. Ces difficultés sont dues à plusieurs facteurs, entre autres : la rapide interconversion entre les nombreuses conformations possibles et généralement d'énergies très proches, la dépendance de la valeur des constantes de couplage avec l'intensité du plissement du cycle qui est difficile à prévoir et aux plages de valeurs possibles pour $^3J_{H,H}$ *cis* et *trans* qui sont très larges et qui se chevauchent en grande partie.^{106,107} À titre d'illustration, le groupe de Kutateladze

a récemment publié une étude dans laquelle ils concluent que la stéréochimie de 13 des 90 triquinanes qu'ils ont analysés avait été mal assignée.¹⁰⁸ Il n'est donc pas impossible que certains des squelettes bicyclo[3.3.0]octane actuellement considérés comme *trans* sur des bases de spectroscopie RMN subissent éventuellement une révision similaire.

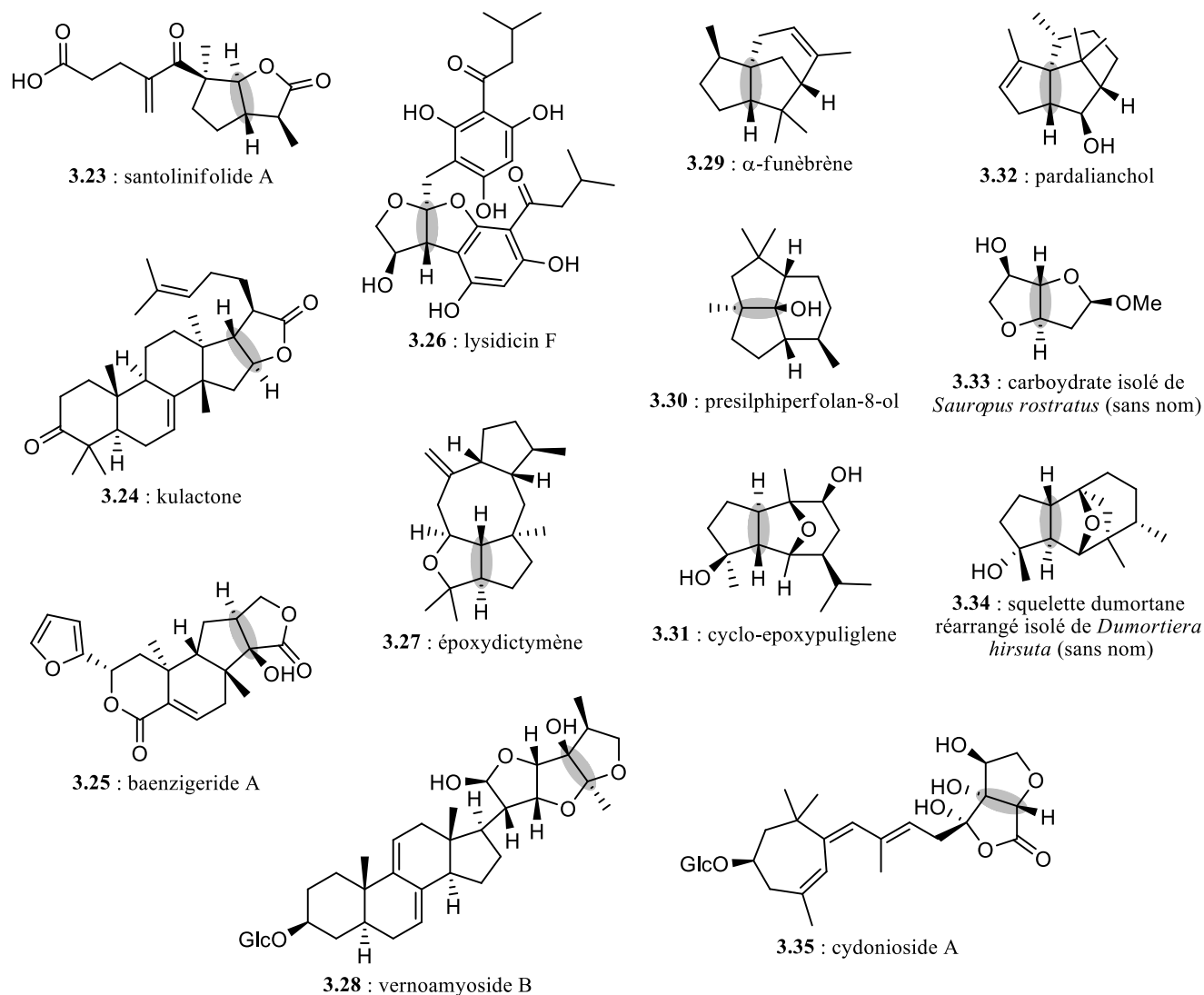


Figure 3.4. Produits naturels comportant une portion bicyclique 5,5 *trans*.

Les azabicyclo[3.3.0]octanes *trans* sont quant à eux encore plus rares. Les seuls exemples répertoriés sont ceux qui appartiennent à la famille des alcaloïdes pyrrole-imidazoles présentés plus tôt. Cette caractéristique a donc ajouté une complexité unique à la palau'amine et l'a rendu encore plus attrayante pour les chimistes de synthèse. Même avant la réassignation de la jonction de cycle, le squelette hautement fonctionnalisé de la palau'amine et de ses congénères présentait un défi stimulant et un terreau

fertile pour le développement de nouvelles stratégies et méthodologies de synthèse. Avant même la première synthèse de la palau'amine en 2010, plus de 33 publications et 26 thèses de doctorat avaient déjà été répertoriées sur le sujet.¹⁰⁹ Sans faire une revue exhaustive, quelques exemples seront présentés ici pour illustrer l'ampleur des réalisations qu'un tel défi a pu inspirer.

Le groupe d'Overman a été l'un des premiers à s'intéresser au squelette de la palau'amine avant sa révision. Ils ont développé une approche élégante dans laquelle le substrat relativement simple **3.36** subit une cycloaddition dipolaire 1,3 intramoléculaire d'imine d'azométhine qui permet l'augmentation rapide du niveau de complexité (schéma 3.3).¹¹⁰⁻¹¹² En une seule étape-clé, ils ont pu installer l'un des cycles à 5 membres et deux atomes d'azote aux endroits requis, avec la stéréochimie relative désirée. Le produit de cette cycloaddition **3.38** a par la suite pu être dérivé en intermédiaire avancé **3.39** comportant l'entière du squelette **3.2** proposé alors, à l'exception d'un atome de chlore et d'un groupement méthylèneamine sur le cycle E.⁸⁶

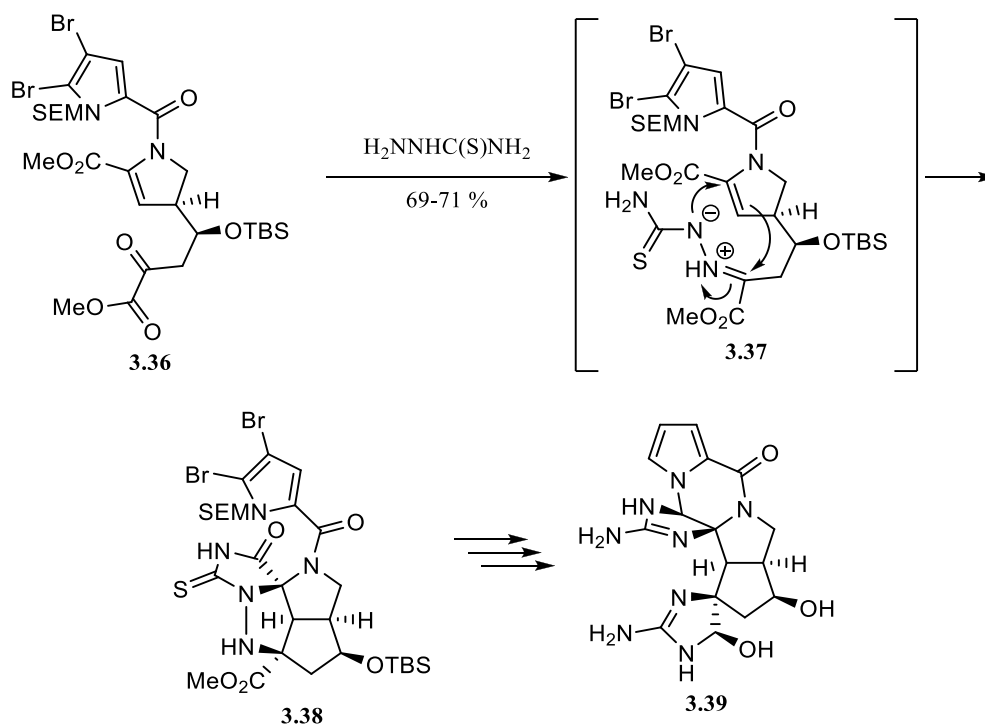


Schéma 3.3.

Le groupe de Romo a quant à lui opté pour une approche biomimétique inspirée du postulat originel de Scheuer impliquant la contraction de cycle d'un dérivé de l'agéliférine. Ils ont pu obtenir leur analogue de l'agéliférine par une réaction de Diels-Alder entre les partenaires **3.40** et **3.41** pour obtenir **3.42**, puis,

après quelques étapes de dérivation pour arriver à l'intermédiaire **3.43**, effectuer la contraction de cycle par réarrangement semi-pinacolique à l'aide d'un agent de chloration électrophile pour obtenir le tricycle DEF **3.45** (schéma 3.4).^{113,114}

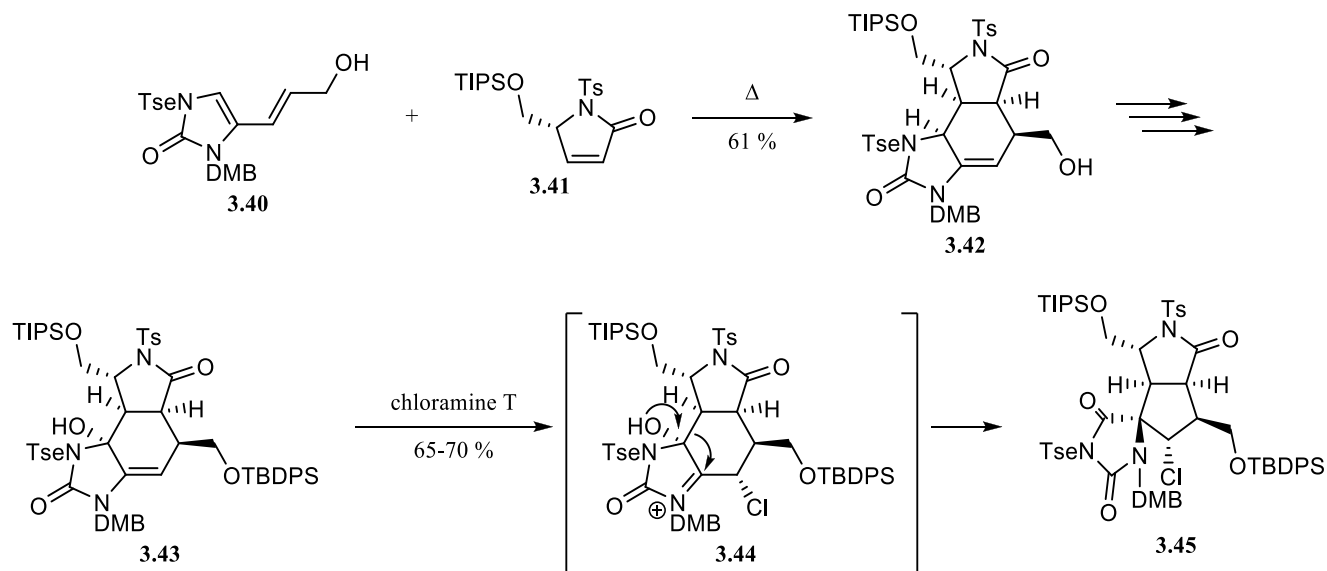


Schéma 3.4.

Le groupe de Harran a lui aussi approché la synthèse de la palau'amine avec une stratégie biomimétique, mais tirant cette fois-ci son origine dans la voie biosynthétique dite linéaire. En utilisant le composé symétrique **3.48** apparenté au dimère d'oroïdine **3.19**, ils sont parvenus à initier une cyclisation pratiquement identique à celle de la proposition biosynthétique à l'aide d'un réactif de chlore électrophile, et ainsi arriver à un cycle à 5 membres portant toute la fonctionnalisation retrouvée dans le produit naturel (**3.49**, schéma 3.5).^{115,116}

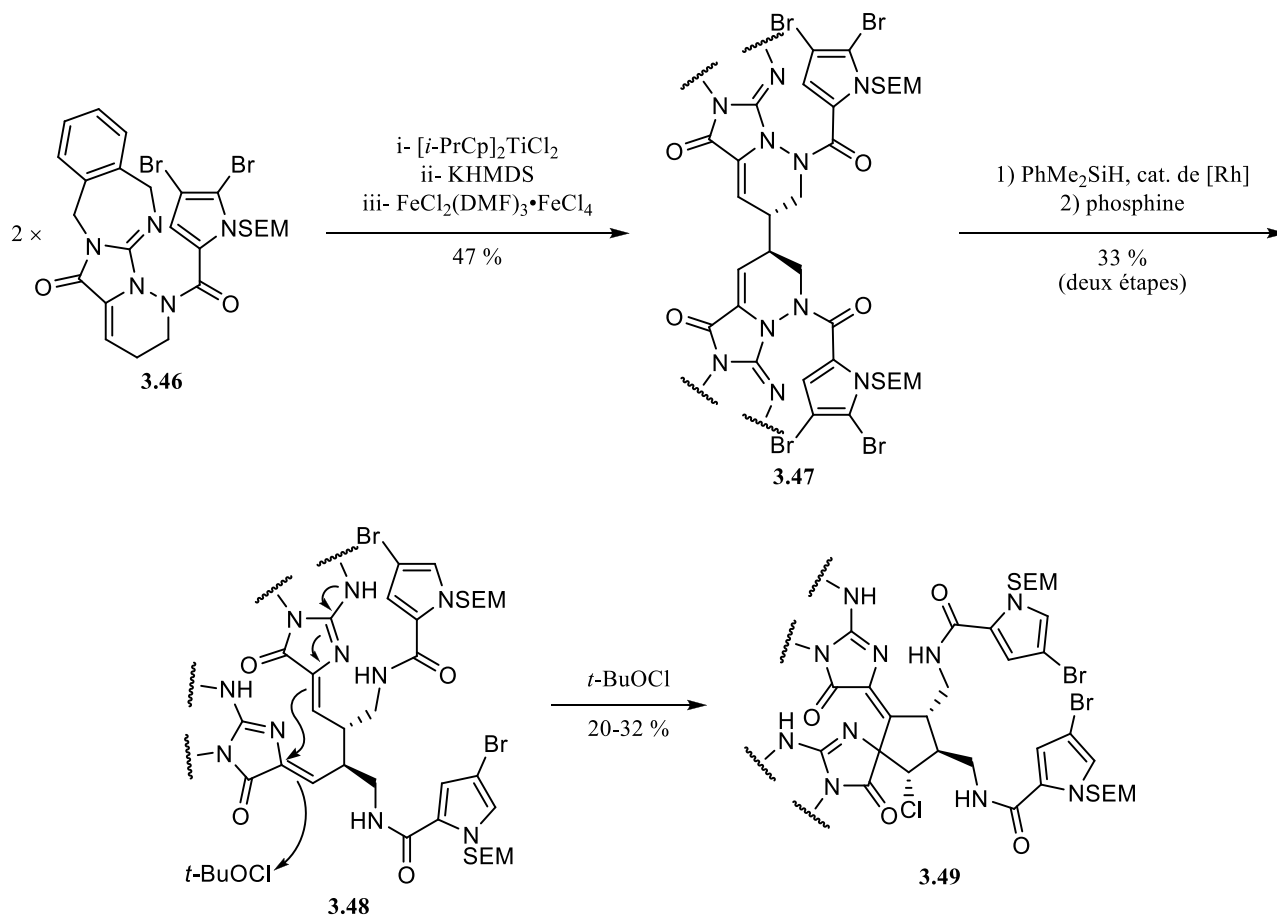
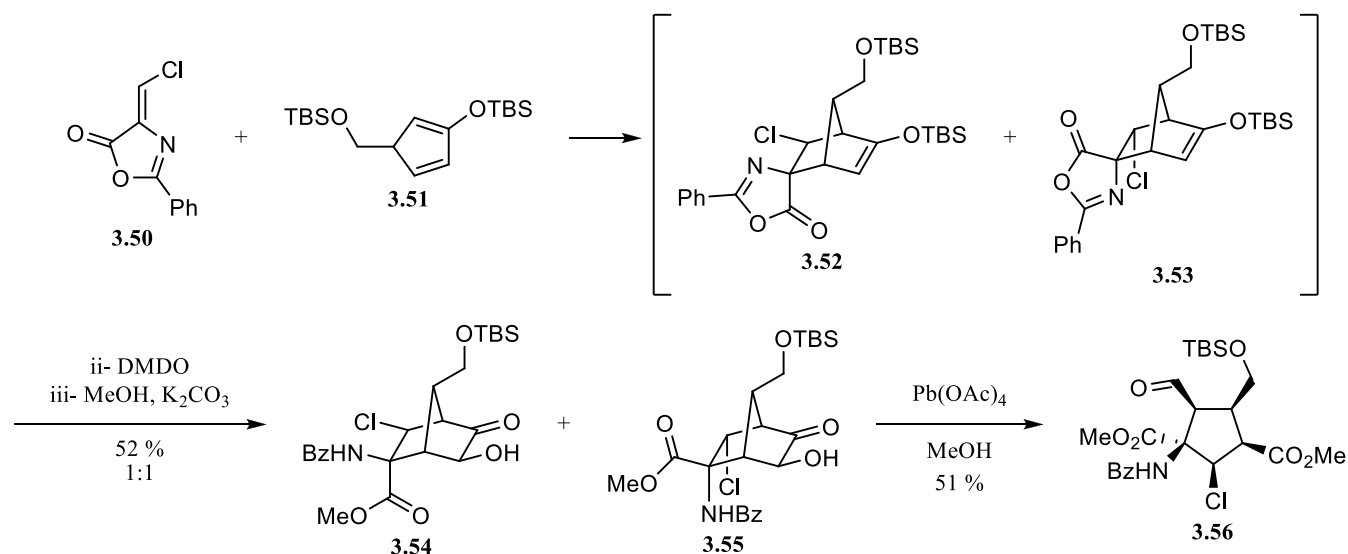


Schéma 3.5.

Finalement, le groupe de Gleason a contribué au domaine en proposant une synthèse non biomimétique impliquant une réaction de Diels-Alder entre un diénophile et un cyclopentadiène fonctionnalisés, **3.50** et **3.51**. L'ouverture de l'un des norbornènes obtenus **3.53** a permis d'obtenir un précurseur de cycle E **3.56** qui aurait porté tous les leviers appropriés dans la bonne configuration relative pour continuer la synthèse du squelette *cis* palau'amine qui venait tout juste d'être révisé au moment de la publication de ces travaux (schéma 3.6).^{117,118}



La réassignation de la jonction de cycle a évidemment compromis plusieurs de ces approches. Cette nouvelle géométrie ajoute en effet de nouvelles difficultés au défi déjà impressionnant que représentait la synthèse de la palau'amine : le bicyclo[3.3.0]octane *trans* possède 26,8 kJ/mol d'énergie de tension supplémentaires par rapport à son homologue *cis*.^{119,120} Une valeur similaire de 27,3 kJ/mol a été calculée pour le squelette azoté d'un analogue de la palau'amine.⁸⁵ À notre connaissance, seules six approches ont permis d'obtenir le squelette [3.3.0] de la palau'amine, et deux d'entre elles ont pu mener à une synthèse totale.

Pour le groupe de Baran, qui a publié la première synthèse de la palau'amine racémique¹⁰⁹ puis énantioenrichie,¹²¹ la réassignation de la jonction de cycle était un avantage. Leurs travaux précédents sur les axinellamines^{122,123} et massadines¹²⁴ leur ont permis de développer une synthèse bio-inspirée utilisant un intermédiaire commun de type pré-axinellamine pouvant mener à chacun de ces alcaloïdes. La jonction *trans* de la palau'amine a quand même été un défi de taille, requérant d'abord la formation d'une macro-palau'amine à partir de l'intermédiaire **3.57**, qui a permis de rapprocher les groupements impliqués dans la cyclisation transannulaire et ainsi vaincre la tension en développement dans la structure polycyclique (schéma 3.7). Cette cyclisation transannulaire est peut-être aussi d'inspiration biomimétique, puisqu'elle semble calquée sur une proposition du groupe de Al Mourabit pour la biosynthèse de la phakelline, un alcaloïde monomère de la clathrodine.¹²⁵

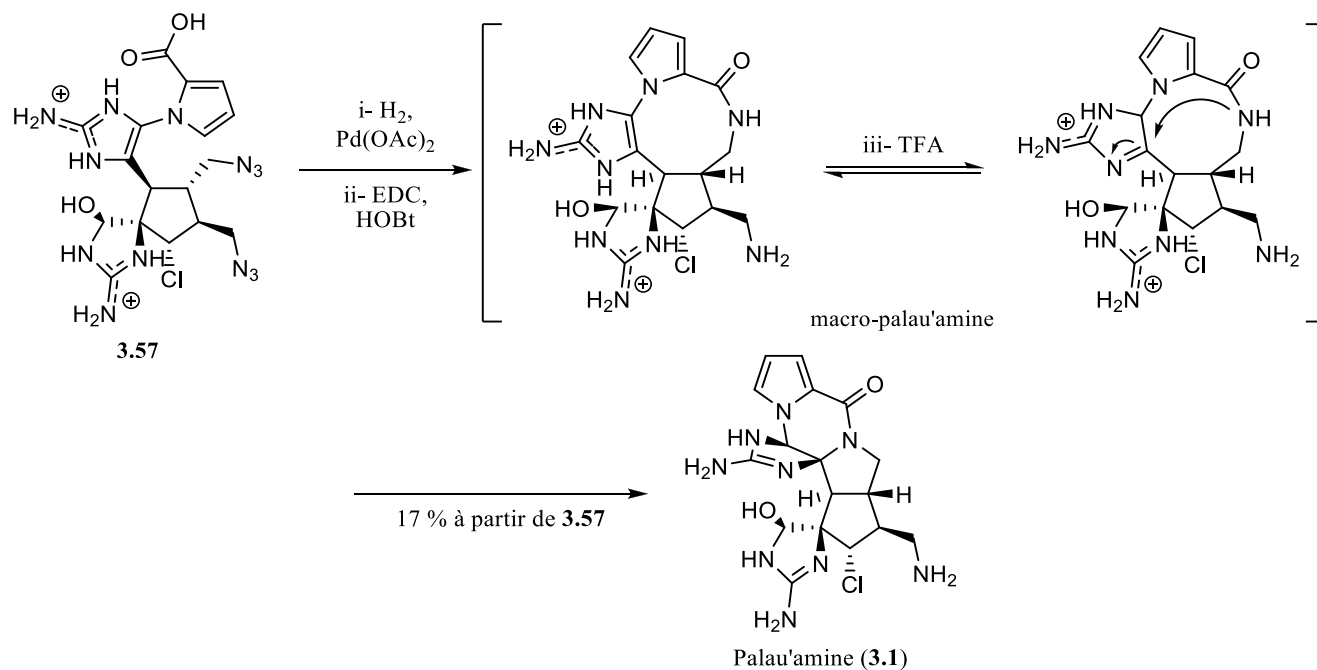


Schéma 3.7.

La seule autre synthèse totale de la palau'amine à ce jour a été réalisée par les groupes de Namba et Tanino.⁷⁸ Tout comme pour l'approche employée par le groupe de Baran, une stratégie de cyclisation transannulaire a été utilisée pour permettre la formation du bicyclic 5,5 de jonction *trans*. Cette fois, le macrocycle a été maintenu en place par des liens datifs plutôt que covalents : un amidure et le carbonyle d'un ester coordonnent tous deux le même atome de lithium dans l'intermédiaire macrocyclique **3.59** (schéma 3.8).

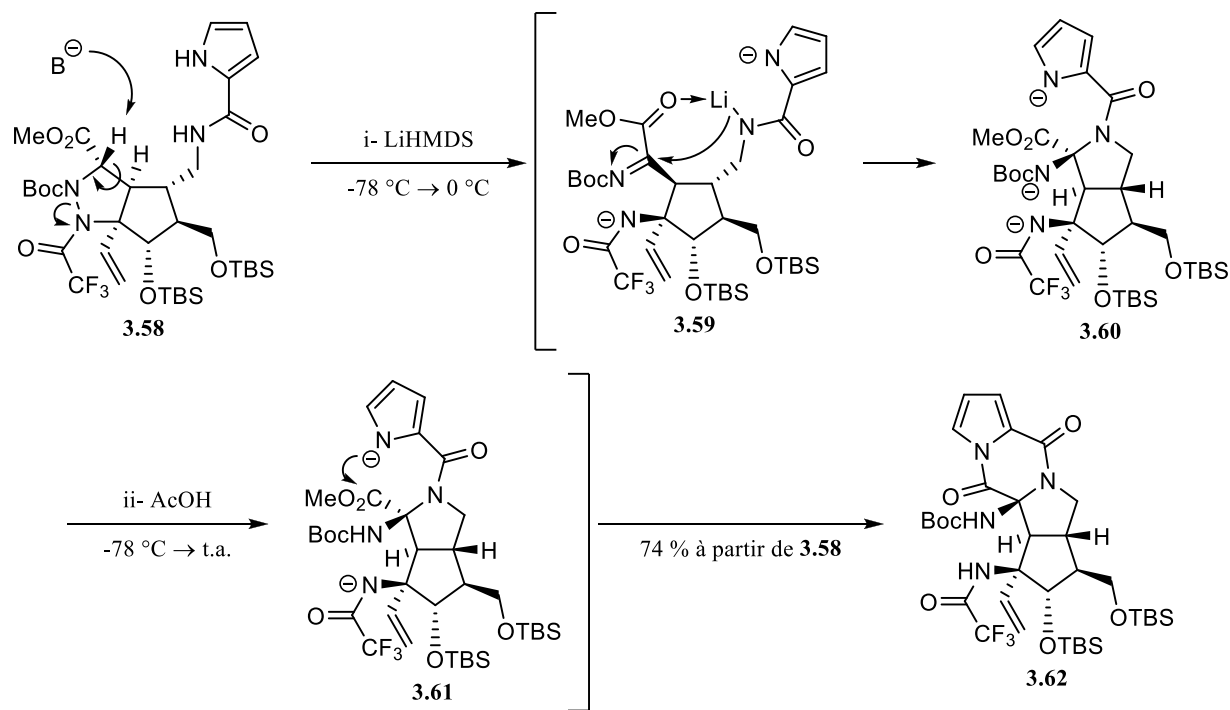


Schéma 3.8.

Parmi les approches ayant permis d'accéder au bicyclic 5,5 *trans*, mais pas de compléter une synthèse totale de la palau'amine, celle du groupe de Romo utilise le déplacement direct d'un alcool par un sulfonamide dans les conditions de Mitsunobu à partir du substrat **3.63** pour obtenir le bicyclic de jonction *trans* désiré **3.64** (schéma 3.9).¹²⁶ La cyclisation fonctionne étonnamment bien vu la tension introduite, mais l'approche en tant que telle est adaptée de leur approche vers la *cis*-palau'amine **3.2** présentée plus haut. La structure est donc obtenue tout d'abord avec une géométrie *cis* (**3.45**) et doit ensuite subir une épimérisation. L'alcool à proximité doit aussi être protégé, sans quoi un mélange du produit de cyclisation désiré **3.66** et de l'aziridine **3.67** est obtenu.

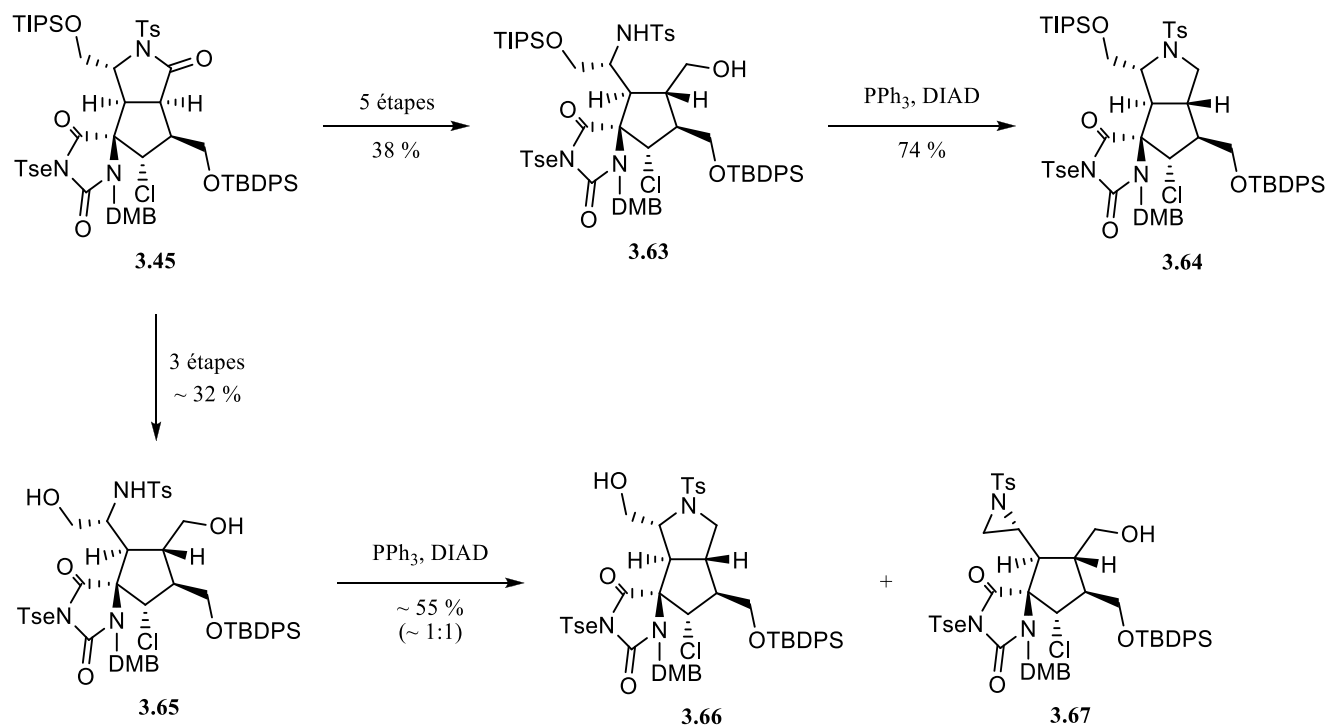


Schéma 3.9.

Deux autres approches ont été développées par le groupe de Feldman. Dans la première, l'oxydation du thioimidazole **3.68** a provoqué une bicyclisation dans une réaction de type Pummerer (schéma 3.10). Le produit isolé **3.71** ne représente qu'un faible rendement et est si instable que son identification n'a pu être établie hors de tout doute. Les résultats préliminaires qu'ils ont obtenus sur la base de spectroscopie RMN ^1H et en MS étaient toutefois très prometteurs. Il est aussi intéressant de noter que la même approche employée sur un dérivé *cis* donne un produit beaucoup plus stable qui a pu être identifié incontestablement.¹²⁷ Ceci démontre l'effet considérable qu'a la tension provoquée par la jonction *trans* d'un azabicyclo[3.3.0]octane.

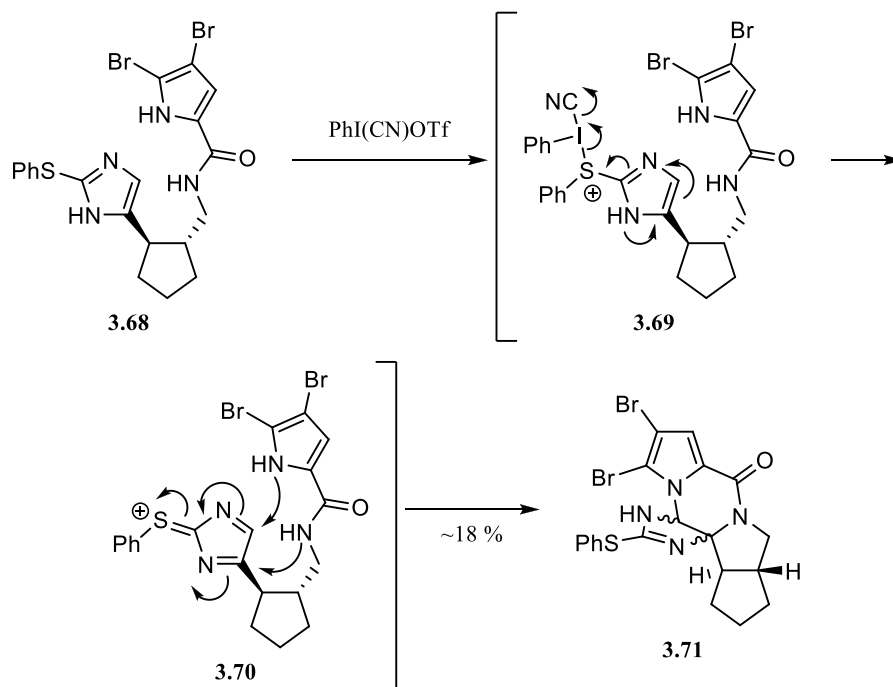


Schéma 3.10.

La seconde approche par ce groupe est une synthèse inspirée de la proposition biosynthétique par le groupe de Chen impliquant une contraction de cycle à partir de **3.73** pour générer le cycle E de la palau'amine dans le composé **3.74**. La contraction est effectuée à l'aide d'un réarrangement de Wolff et permet d'obtenir le composé bicyclique 5,5 *trans* à partir d'un composé bicyclique 5,6 *trans* (schéma 3.11).

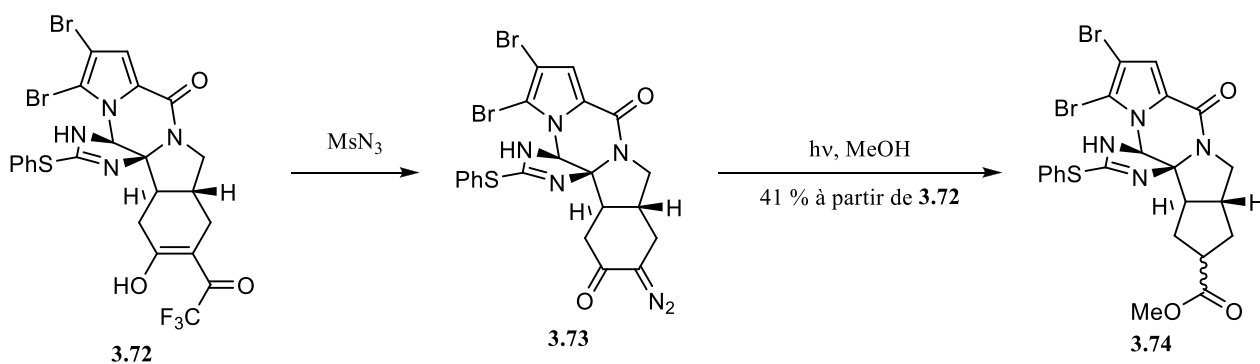


Schéma 3.11.

Plus récemment, le groupe de Gleason a proposé une approche radicalement différente de celle de leurs efforts précédents, en ciblant spécifiquement la portion azabicyclo[3.3.0]octane *trans* **3.77** de la nouvelle

structure de la palau'amine (schéma 3.12). Ils proposent cette fois une cyclisation par addition conjuguée intramoléculaire de l'amidure de **3.76** sur une ynone. Le substrat est lui-même obtenu à partir du diol C₂ symétrique et non-racémique **3.75**.¹²⁸

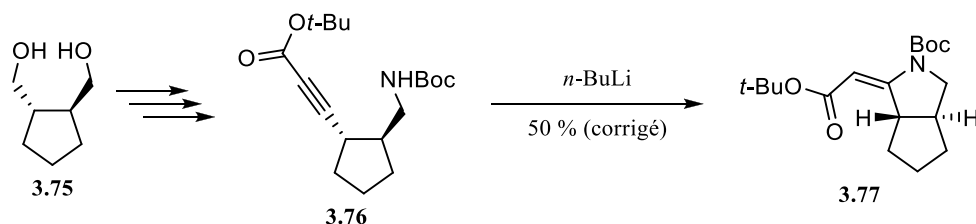


Schéma 3.12.

3.2. Synthèse et réarrangement du premier modèle simplifié

À l'instar de l'approche du groupe de Feldman, nous croyions que le réarrangement de lactame activé devait permettre d'obtenir l'azabicyclo[3.3.0]octane de la palau'amine à partir d'un composé bicyclique 5,6 de jonction *trans*. Contrairement à leur méthode, la nôtre implique plutôt la contraction d'un cycle azoté tel que celui présent dans **3.78**, précurseur du cycle D de la palau'amine (**3.80**). La stratégie générale est illustrée au schéma 3.13.

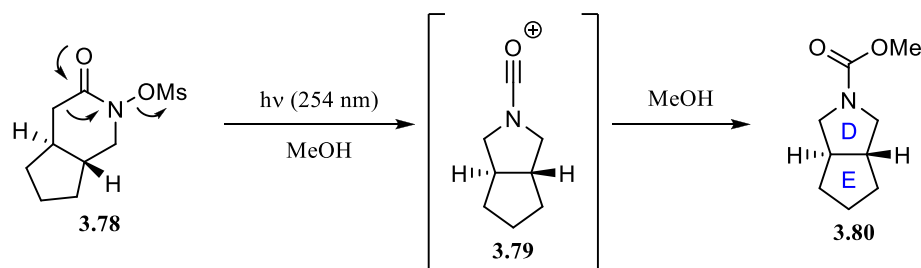


Schéma 3.13.

Nous avons choisi d'employer un acide hydroxamique cyclique mésylé pour effectuer ce réarrangement puisqu'un précédent pour la formation d'une structure bicyclique 5,5 *trans* avait déjà été établi précédemment, alors que des essais similaires avec les *N*-triflyloxylactames n'ont pas permis d'obtenir de produit de contraction de cycle.¹²⁹ En effet, la contraction de cycle en conditions photochimiques de **3.81** nous a permis d'obtenir le bicycle **3.82** (schéma 3.14) dans un rendement de 16 %, accompagné de 57 % du produit de migration de type Stieglitz **3.83**. Ce substrat visait à étudier la régiosélectivité de la

migration entre les carbones C3 et C5, et plus spécifiquement à déterminer si la migration de type Stieglitz pouvait être majoritaire par rapport à la migration de type Lossen. Il faut noter que le substrat était fortement biaisé en faveur de la migration menant à **3.83** par son centre C-5 pleinement substitué, son centre C-3 non substitué et la différence majeure de tension de cycle entre les deux produits possibles. Ceci nous donnait bon espoir qu'un substrat qui ne serait pas biaisé de façon à rendre la migration de type Stieglitz favorable pourrait mener à un rendement de réarrangement de type Lossen plus élevé que celui de cette première preuve de concept.

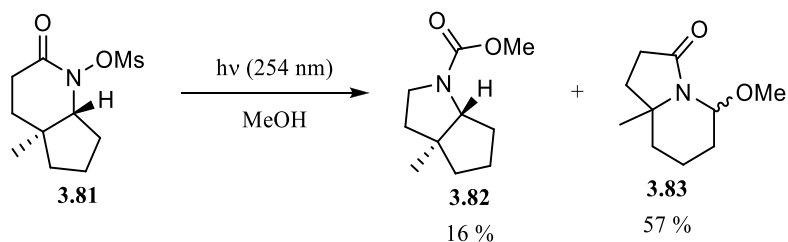


Schéma 3.14.

Puisque la structure obtenue **3.82** est un 1-azabicyclo[3.3.0]octane plutôt que le 2-azabicyclo[3.3.0]octane désiré, un nouveau substrat et une toute nouvelle voie de synthèse ont dû être élaborés. Nous avons choisi le précurseur de réarrangement **3.85** comme cible puisqu'il permettrait d'obtenir tout le squelette carboné ABDE de la palau'amine **3.84** assez directement, surtout si le pyrrole de la chaîne latérale piègeait l'acylium intermédiaire lors du réarrangement. Nous avons imaginé pouvoir l'obtenir par le chemin rétrosynthétique présenté au schéma 3.15.

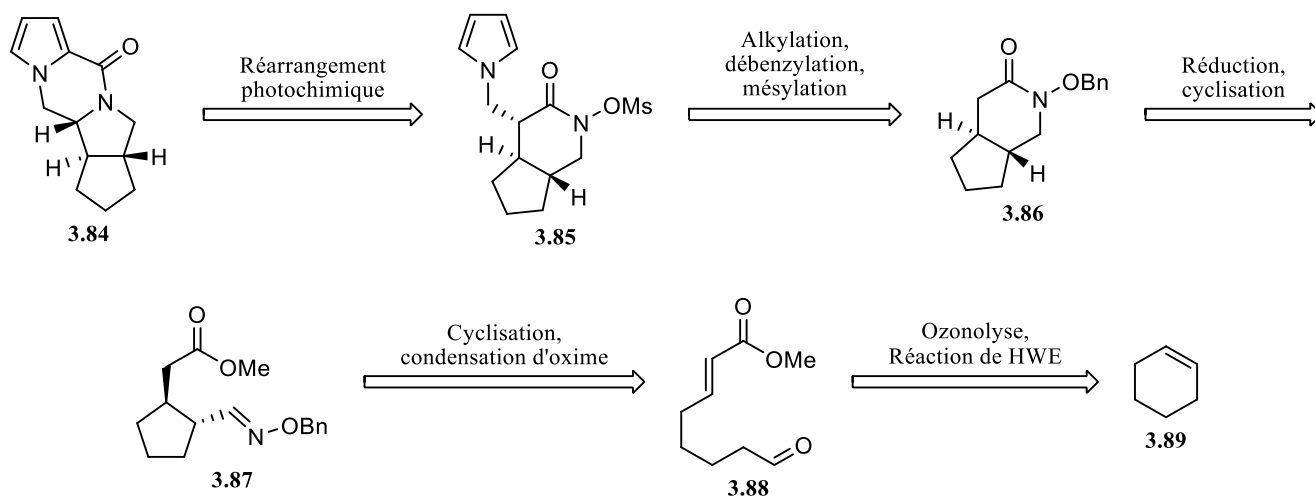


Schéma 3.15.

Les groupements aromatiques ayant déjà démontré par le passé être une source de problèmes lors du réarrangement en conditions photochimiques, nous avons opté pour un substrat plus simple pour débiter.¹⁰ Ce substrat serait dérivé de la débenzylation et mésylation du composé **3.86**, en omettant l'étape d'alkylation pour installer le pyrrole.

La synthèse a donc été effectuée telle que montrée au schéma 3.16, en commençant par l'ozonolyse du cyclohexène, **3.89**, avec un traitement de l'ozonide permettant d'obtenir le dialdéhyde mono-protégé **3.90**.^{130,131} Une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons a ensuite fourni majoritairement le composé **3.88**, mais aussi le produit dont l'alcène est de configuration *Z* ainsi que du produit de dioléfination provenant du dialdéhyde qui devait contaminer le produit de départ. Ces deux derniers produits sont inséparables l'un de l'autre par chromatographie sur gel de silice, mais ont été utilisés en mélange dans la réaction subséquente, dans lesquelles (*Z*)-**3.88** réagit de la même façon que (*E*)-**3.88**, alors que le produit de dioléfination reste inerte. Par la suite, une réaction de Michael intramoléculaire a permis d'obtenir l'aldéhyde **3.91**. Une suite de réactions précédemment développées a ensuite permis la condensation pour obtenir l'oxime **3.87**, la réduction et la cyclisation en un seul pot réactionnel pour obtenir **3.86**, et finalement la débenzylation et la mésylation pour obtenir le substrat de réarrangement **3.78**. Le composé cristallin **3.86** obtenu en cours de route nous a permis d'obtenir un spectre de DRX et ainsi confirmer que nos efforts menaient bel et bien à la synthèse du composé **3.78** avec la jonction *trans* désirée (figure 3.5).

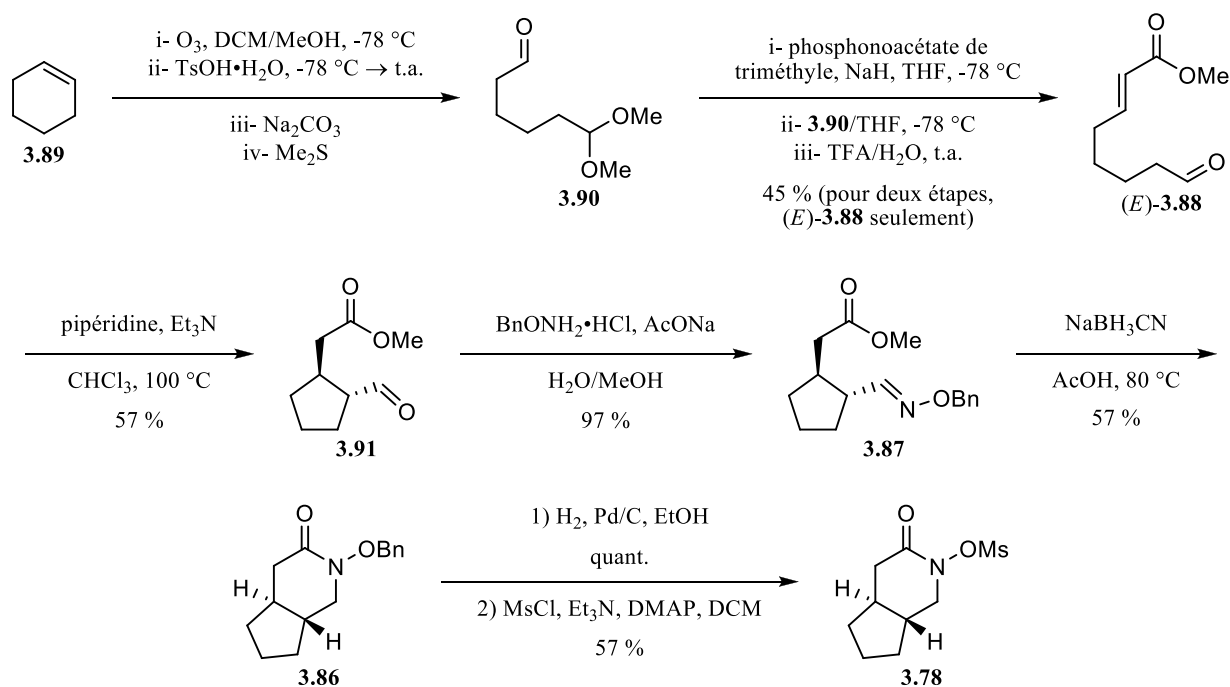


Schéma 3.16.

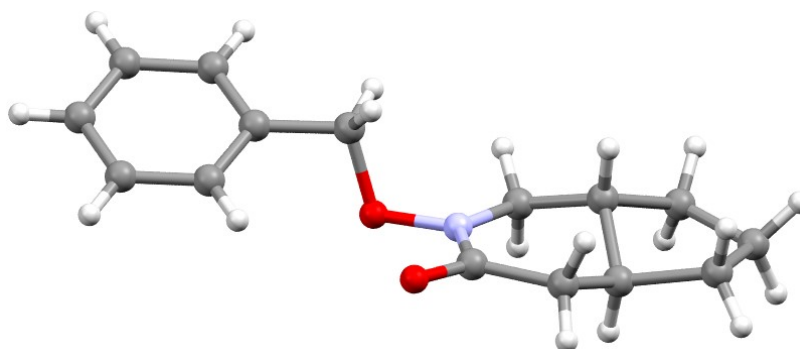


Figure 3.5. Structure par DRX de **3.86**.

À notre grande satisfaction, le réarrangement de **3.78** dans les conditions de réarrangement usuelles a fonctionné tel que prévu pour donner **3.80**, sans trace de la migration de type Stieglitz (schéma 3.17). Le rendement plus élevé que lors de la première preuve de principe est comparable à celui d'autres substrats avec un carbone migrant non-substitué.^{18,10} Ceci nous a paru étonnant, compte tenu de l'augmentation très prononcée de la tension lors de la contraction de cycle. Des calculs effectués sur les squelettes carbonés bicyclo[3.3.0]octane *trans* et bicyclo[4.3.0]nonane *trans* suggèrent que l'énergie de tension de cycle dans la structure augmenterait d'une valeur impressionnante de 44 kJ/mol lors du réarrangement.^{119,120} Le produit **3.80** a aussi été obtenu sous forme solide cristalline, ce qui nous a permis de confirmer hors de tout doute l'obtention d'un composé bicyclique 5,5 *trans* (figure 3.6).

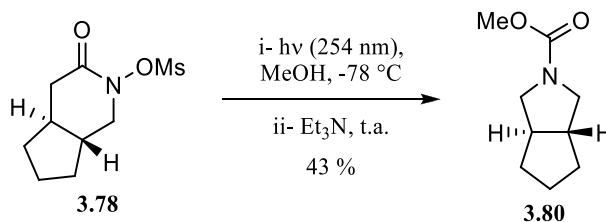


Schéma 3.17.

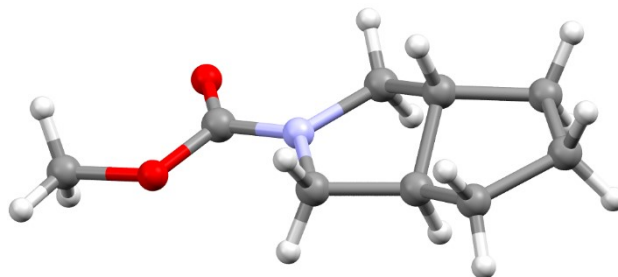


Figure 3.6. Structure par DRX de 3.80.

3.3. Synthèse et réarrangement du modèle portant un groupement pyrrole

Avec ce résultat prometteur en main, nous avons tenté d'obtenir un substrat plus fonctionnalisé pour compléter le squelette tétracyclique ABDE de la palau'amine. Nous avons d'abord tenté d'alkyler l'intermédiaire **3.86**, ce qui nous aurait permis de diverger le moins possible de la voie de synthèse déjà établie. Malheureusement, aucun *N*-(halométhyl)pyrrole ou dérivé de *N*-(hydroxyméthyl)pyrrole n'était disponible commercialement et nos tentatives pour générer le *N*-(bromométhyl)pyrrole par bromation radicalaire du *N*-méthylpyrrole ont été infructueuses. Nous avons donc plutôt tourné nos efforts vers l'installation d'un précurseur d'aminométhyle, dont le groupement amine pourrait ensuite être utilisé pour générer le pyrrole (schéma 3.18 : TsCN, BrCN ou BrCH₂NO₂ comme électrophiles). Plusieurs combinaisons de bases et d'électrophiles ont été employées, mais, généralement, seul le produit de départ a été obtenu. Des essais de deutération suggèrent que la déprotonation n'a jamais eu lieu puisque le produit de départ était retrouvé intouché. Ce résultat nous a semblé très surprenant et difficile à expliquer. Nous avons attribué la faible réactivité à la tension de cycle qui doit augmenter lors de la déprotonation pour former l'énolate **3.92**, puisqu'un troisième centre sp² est inséré dans la structure bicyclique de jonction *trans*. Cette augmentation de tension, bien que modeste, pourrait rendre l'anion trop haut en énergie pour qu'il se forme ou simplement rendre sa formation beaucoup plus lente. Dans certains cas où les conditions étaient plus agressives, par exemple en présence de *n*-BuLi, de la décomposition a aussi

été observée. Il est possible que l'anion se forme dans ces conditions, mais qu'il soit trop haut en énergie et se décompose plus rapidement qu'il ne réagit avec l'électrophile.

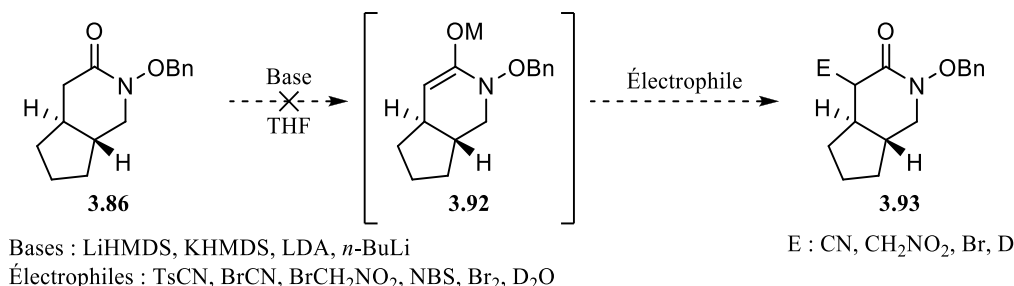


Schéma 3.18.

Puisque notre plan initial d'installer le pyrrole tardivement dans la synthèse ne semblait pas fonctionner, nous nous sommes penchés vers une façon d'obtenir un intermédiaire correctement fonctionnalisé en début de synthèse. Nous avons donc tenté d'obtenir un équivalent de l'ester α,β -insaturé **3.88** portant déjà la fonction pyrrole, tel que **3.94**. Deux méthodes ont été testées, l'une impliquant le réactif de Horner-Wadsworth-Emmons fonctionnalisé **3.95**, l'autre une réaction de Baylis-Hillman entre l'aldéhyde **3.90** et l'acrylate de méthyle **3.97** pour former l'intermédiaire **3.96**, suivi d'un déplacement S_N2' (schéma 3.19). Malgré plusieurs conditions testées pour chacune, ces approches ont toutes deux échoué : dans le premier cas, le réactif **3.95** était trop sensible à l'élimination, alors que dans le deuxième, la Réaction de Baylis-Hillman s'est avérée particulièrement lente et inefficace, et l'alcool formé a résisté à nos efforts pour l'acétyler en redonnant principalement des produits de décomposition.

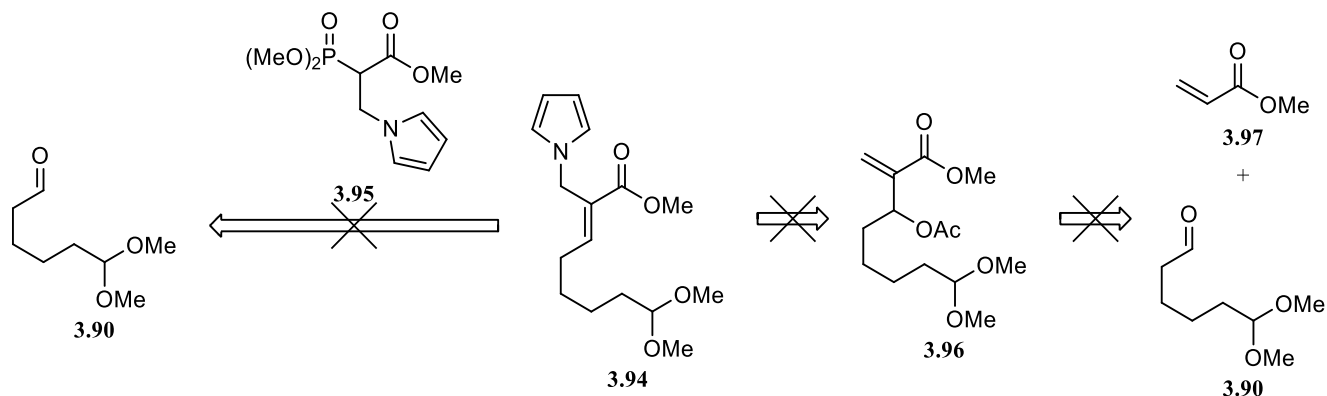


Schéma 3.19.

Deux autres approches ont donc été explorées, cette fois pour obtenir un cyclopentane fonctionnalisé analogue à **3.91** et portant un nitrile comme précurseur de pyrrole. L'une de ces méthodes impliquait la fonctionnalisation de la cyclopentanone tel que décrit au schéma 3.20 et nous a finalement permis d'obtenir le produit désiré. Par contre, le rendement de chaque réaction dans la séquence laissait à désirer et un large excès de chlorure de méthoxyméthylphosphonium a été nécessaire pour convertir la cétone **3.100** en aldéhyde **3.101**, ce qui a compliqué sa purification.

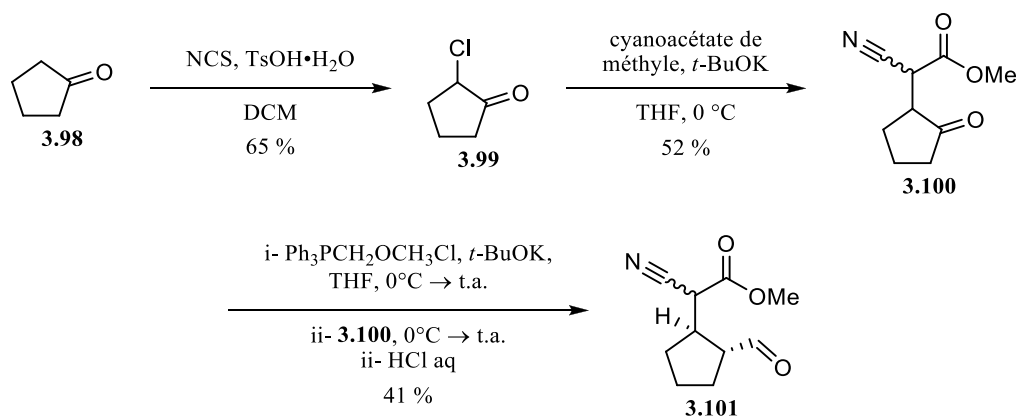


Schéma 3.20.

Une seconde approche nous a permis d'obtenir le même composé d'une façon plus directe et avec un meilleur rendement global. Nous envisagions que le composé **3.101** pourrait provenir du dialdéhyde **3.102** soit par une condensation de Knoevenagel suivie d'une addition de Michael intramoléculaire (schéma 3.21, chemin A), ou bien par une condensation aldolique intramoléculaire suivie d'une addition de Michael du cyanoacétate de méthyle (schéma 3.21, chemin B). Nous avons estimé que ces chemins réactionnels seraient tous deux accessibles en mettant simplement le dialdéhyde **3.102** en présence de cyanoacétate de méthyle et d'une amine secondaire en quantité catalytique.

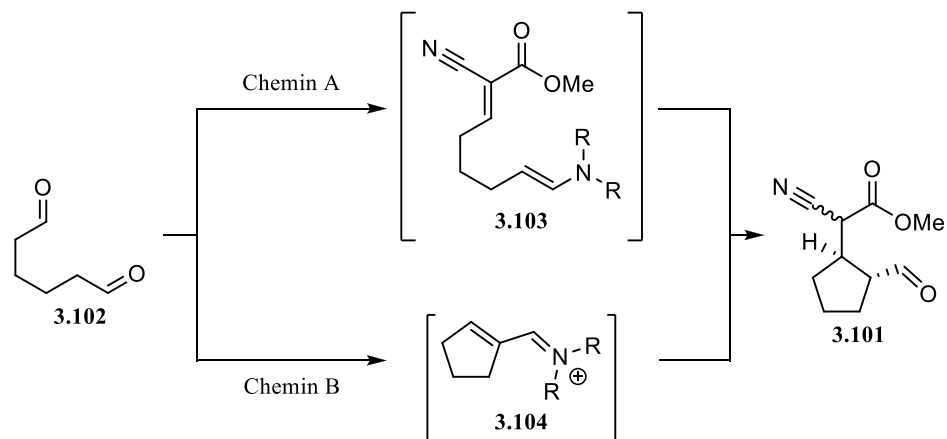


Schéma 3.21.

Les premières conditions que nous avons testées (tableau 3.1, entrée 1) nous ont permis d'obtenir le produit désiré avec un rendement de 8 %. Devant cette preuve de concept encourageante, nous avons tenté d'optimiser les conditions. Les résultats les plus importants de cette optimisation sont reproduits au tableau 3.1. Nous avons pu établir que le meilleur solvant était le méthanol sec (entrées 1-5), et qu'une amélioration drastique avait lieu lorsque l'on employait la proline comme catalyseur (entrées 1, 6-10; la structure de l'amine **3.105** est indiquée à la figure 3.7). C'est ce facteur qui a eu le plus d'impact sur le rendement, celui obtenu avec la proline surpassant de plus du double celui obtenu avec n'importe quelle autre amine secondaire. Diluer légèrement le milieu tout en augmentant la quantité de catalyseur a aussi eu un impact favorable sur le rendement ainsi que sur le temps de réaction (entrées 10-12). Une trop grande dilution du milieu a empêché la réaction de progresser normalement (entrée 13), et le fait de chauffer ou refroidir le mélange réactionnel ont tous deux aussi eu des impacts négatifs (entrées 14-15). Nous nous sommes donc arrêtées sur les conditions de l'entrée 12 comme conditions optimales.

Tableau 3.1. Optimisation de la séquence de réactions de Knoevenagel/Michael pour former le composé **3.101**.

Entrée	Solvent [conc.]	Catalyseur (éq)	Température	Temps (h)	Rendement (%)
1	MeOH [0,3 M]	pipéridine (0,1)	t.a.	24	8
2	DMF [0,3 M]	pipéridine (0,1)	t.a.	24	0
3	DMSO [0,3 M]	pipéridine (0,1)	t.a.	24	0
4	CHCl ₃ [0,3 M]	pipéridine (0,1)	t.a.	4	< 10 ^a
5	H ₂ O [0,3 M]	pipéridine (0,1)	t.a.	24	0
6	MeOH [0,3 M]	pyrrolidine (0,1)	t.a.	8	12
7	MeOH [0,3 M]	morpholine (0,1)	t.a.	8	14
8	MeOH [0,3 M]	(<i>S</i>)-prolinol (0,1)	t.a.	24	12
9	MeOH [0,3 M]	(<i>S</i>)- 3.105 (0,1)	t.a.	72	13
10	MeOH [0,3 M]	(<i>S</i>)-proline (0,1)	t.a.	24	34
11	MeOH [0,1 M]	(<i>S</i>)-proline (0,1)	t.a.	24	37
12	MeOH [0,1 M]	(<i>S</i>)-proline (0,3)	t.a.	8	44
13	MeOH [0,01 M]	(<i>S</i>)-proline (0,3)	t.a.	48	7
14	MeOH [0,1 M]	(<i>S</i>)-proline (0,3)	65 °C	3	28
15	MeOH [0,1 M]	(<i>S</i>)-proline (0,3)	0 °C	48	< 32 ^a

a) Purification difficile; le rendement indiqué comprend des impuretés inséparables du produit désiré.

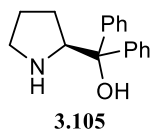


Figure 3.7. Structure du catalyseur **3.105**.

Au cours des synthèses qui ont suivi, la réaction a été lancée à une dizaine de reprises dans les conditions optimisées et présente une légère variabilité au niveau du rendement, celui-ci oscillant généralement entre 33 et 44% et pouvant même être plus faible lorsque la réaction est effectuée sur une grande échelle (> 20 g). En pratique, il était plus simple de lancer la réaction en fin de journée et de laisser le mélange être agité toute la nuit, bien qu'un suivi plus minutieux ait démontré que la réaction se termine en 8h seulement. C'est dans ces conditions que nous avons pu observer le rendement maximal de 44 %. Le matériel correspondant au reste de la masse isolée n'a pas pu être identifié hors de tout doute, mais la

forme complexe et évasée des signaux en RMN ^1H du mélange brut semble indicatif de la polymérisation du dialdéhyde de départ.

Le produit **3.101** formé a toujours été obtenu en mélange de deux diastéréoisomères inséparables. La stéréochimie des deux isomères diffère à la position α -cyanoester qui est facilement épimérisable. Les deux groupements sur le cycle, quant à eux, ont été obtenus uniquement dans une orientation relative *trans*, tel que souhaité pour la poursuite de cette synthèse (*vide infra*). Puisque le catalyseur optimal est chiral, il allait de soi de vérifier si la méthode pouvait fournir le produit **3.101** sous forme énanti enrichie. À cause de sa très faible absorption UV/vis, il nous a été impossible de déterminer directement son excès énantiomérique par HPLC avec une colonne chirale et détecteur à PDA. Par contre, des injections du composé légèrement plus avancé **3.107** ont permis de séparer les quatre produits présents (une paire d'énantiomères pour chacun des deux diastéréoisomères) et n'ont démontré aucun enrichissement énantiomérique. Bien que cela soit décevant en vue de la synthèse de ce modèle, cette caractéristique pourrait n'avoir aucune incidence lors d'une potentielle synthèse totale de la palau'amine, puisqu'un substrat visant la structure complète devra assurément être plus fonctionnalisé dès le début de la synthèse. Nous devrions donc obtenir un précurseur de cycle E substitué de manière énantiosélective au préalable et qui serait fort probablement obtenu par une méthode entièrement différente.

Suite à cette optimisation fructueuse et vu la simplicité et la rapidité d'accès à **3.101** grâce à la méthode de Knoevenagel/Michael, celle-ci a été préférée à l'alternative précédente. C'est donc celle que nous avons retenue pour entreprendre cette synthèse telle que décrite au schéma 3.22. Le dialdéhyde **3.102** requis a été obtenu par une ozonolyse du cyclohexène **3.89**, puis nos conditions optimisées nous ont permis d'obtenir l'aldéhyde **3.101**. La condensation de la benzylhydroxylamine sur cet aldéhyde dans les mêmes conditions que pour le substrat précédent a ensuite fourni l'oxime **3.106**.

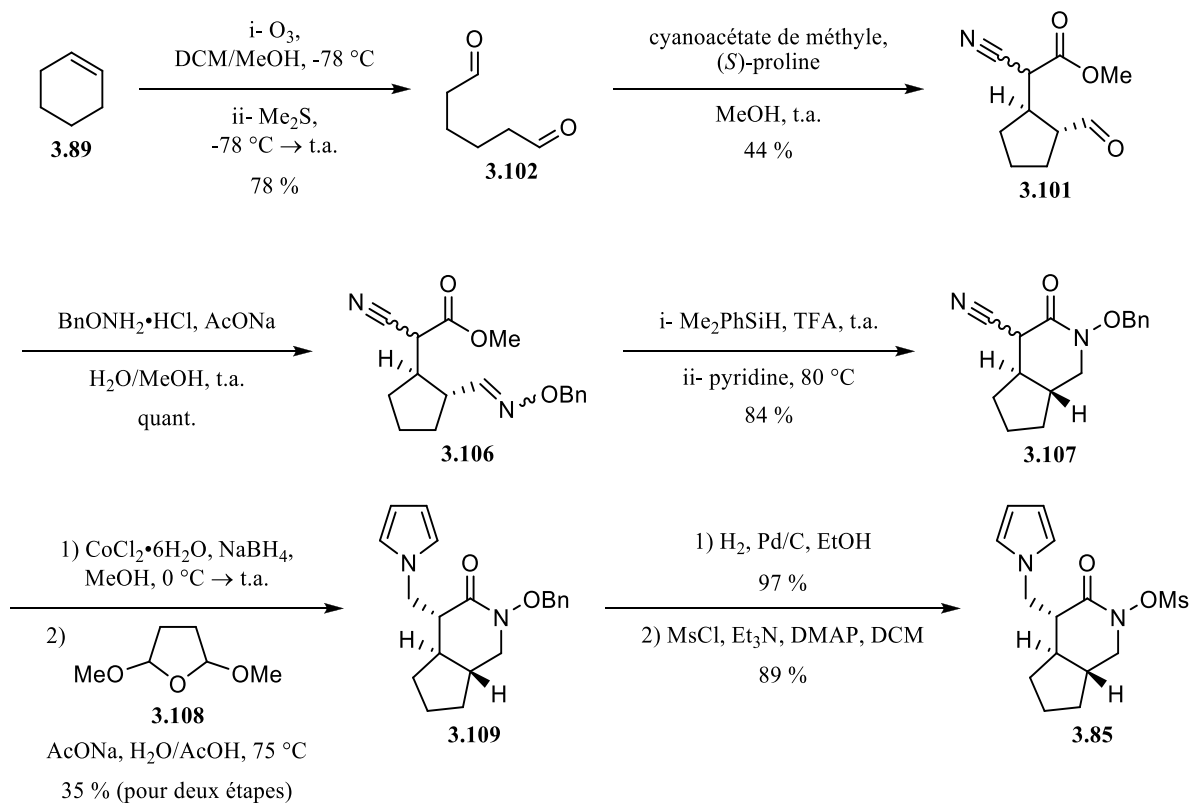


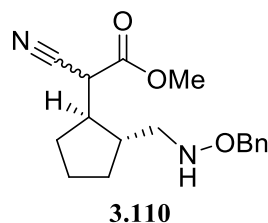
Schéma 3.22.

Bien qu'elles aient fourni le produit désiré, les conditions habituelles pour la réduction de l'oxime et la fermeture de cycle ont toutefois donné un rendement insatisfaisant (Tableau 3.2, entrée 1). Un criblage de conditions similaires (entrées 2-5) ou l'utilisation d'un hydruure d'aluminium en milieu basique (entrée 6) n'ont pas permis d'améliorer le résultat. La réduction de l'oxime à l'aide d'un silane dans le TFA a mené au produit de réduction **3.110** (figure 3.8), mais le milieu trop acide a empêché la cyclisation (entrées 7-8).¹³² L'utilisation de ces mêmes conditions suivies d'un traitement basique ont finalement permis l'isolation du composé désiré **3.107** avec de très bon rendements (entrées 9-11).

Tableau 3.2. Optimisation de la séquence de réduction puis de cyclisation sur le substrat **3.106**.

Entrée	Réducteur (éq)	Solvant [conc.]	Température	Temps	Rendement (%)
1	NaBH ₃ CN (2,0)	AcOH [0,3 M]	80 °C	45 min	28
2	NaBH ₃ CN (2,0)	AcOH [0,3 M]	110 °C	30 min	22
3	NaBH ₃ CN (2,0)	AcOH [0,3 M]	t.a.	4 jours	18
4	NaBH ₃ CN (1,5)	HCl/MeOH [0,3 M] ^a	t.a.	22 h	11
5	NaBH ₃ CN (1,5)	HCl/MeOH [0,3 M] ^a	reflux	22 h	3
6	DIBAL (1,0)	THF [0,1 M]	-78 °C	8 h	0
7	PhMe ₂ SiH (1,2)	TFA [0,5 M]	t.a.	45 min	65 (3.110)
8	PhMe ₂ SiH (1,2)/KF (1,0)	TFA [0,5 M]	t.a.	45 min	59 (3.110)
9 ^b	PhMe ₂ SiH (1,2)	TFA [0,5 M]	t.a.	45 min	55
10 ^c	PhMe ₂ SiH (1,2)	TFA [0,5 M]	t.a.	45 min	78
11 ^d	PhMe ₂ SiH (1,2)	TFA [0,5 M]	t.a.	45 min	84

a) Ajout de méthyle orange pour doser la quantité d'acide. b) La réaction est suivie d'un traitement avec AcONa à 80 °C pendant 48 h. c) La réaction est suivie d'un traitement avec NaHCO₃ (aq) à t.a. pendant 48 h. d) La réaction est suivie d'un traitement avec de la pyridine à 80 °C pendant 30 min.

**Figure 3.8.** Structure du composé **3.110**.

La réduction chimiosélective du nitrile devait ensuite nous permettre d'obtenir l'amine correspondante à partir de laquelle nous pourrions construire la portion pyrrole correspondant au cycle A de la palau'amine. Nous avons tenté la réduction en utilisant un borohydrure en présence de cobalt, qui nous a donné des composés bruts très difficiles à analyser par RMN, probablement à cause du cobalt (II) paramagnétique présent dans le mélange. La purification s'est aussi avérée difficile et les résultats obtenus étaient indicatifs de dégradation possible des composés présents. Le mélange brut a donc été utilisé directement dans des conditions adéquates pour effectuer une synthèse de pyrrole de Clauson-Kaas en présence du 2,5-diméthoxytétrahydrofuranne (**3.108**) et a fourni le composé **3.109**. L'épimère au carbone en α du

carbonyle qui aurait pu être attendu n'a pourtant jamais été isolé. Au vu des résultats obtenus avec un substrat synthétisé subséquemment (*vide infra*), nous croyons que celui-ci se forme, mais en faible quantité et qu'il n'a possiblement jamais été retrouvé au milieu des nombreuses impuretés présentes. La cristallisation du composé isolé nous a permis de confirmer par DRX que l'isomère en présence était bel et bien celui désiré (figure 3.9). La déprotection et l'activation de l'hydroxyle dans nos conditions standard ont finalement permis d'obtenir le substrat **3.85** pour tester le réarrangement.

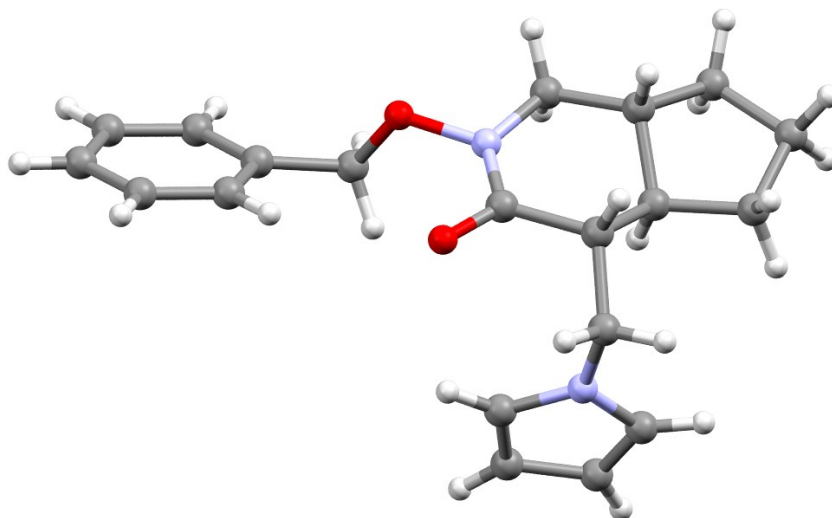


Figure 3.9. Structure par DRX de **3.109**.

À notre déception, le traitement de **3.85** dans nos conditions de réarrangement n'a pas directement fourni le squelette ABDE de la palau'amine **3.84** (schéma 3.23 et tableau 3.3). La réaction s'est trouvée grandement ralentie par rapport aux substrats précédemment testés, n'étant complétée qu'après 16,5 h d'irradiation. Après cette période, le carbamate **3.111** issu du réarrangement a pu être isolé, mais avec un faible rendement de 14 % seulement (tableau 3.3, entrée 1). Un autre essai, arrêté après seulement 6,5 h d'irradiation, a permis d'obtenir 18 % du même carbamate (entrée 2). Le fait que le rendement soit plus élevé malgré le niveau de progression moins avancé, suggère que le produit de réaction pourrait se décomposer dans les conditions réactionnelles. Un essai a été fait à 0 °C au lieu de -78 °C dans l'espoir d'accélérer la réaction et ainsi pouvoir limiter le temps d'exposition au rayonnement UV (entrée 3). La réaction a été arrêtée après 6,5 h, mais malgré ces précautions le rendement du composé **3.111** isolé était encore plus bas.

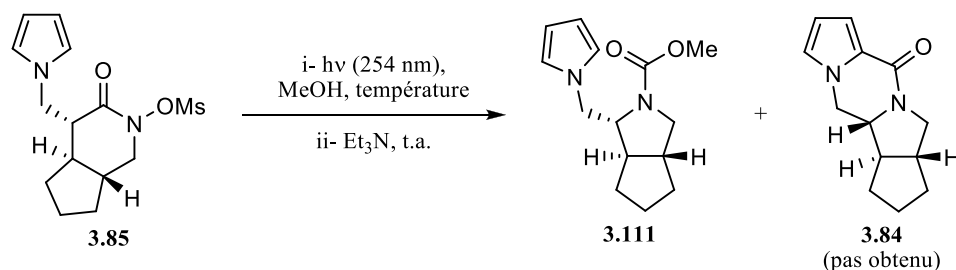


Schéma 3.23.

Tableau 3.3. Essais de réarrangement du substrat **3.85**.

Entrée	Température	Temps	Résultat
1	-78 °C	16.5 h	14 % 3.111
2	-78 °C	6.5 h	18 % 3.111 ; 3.85 + inconnu inséparables
3	0 °C	6.5 h	8 % 3.111 ; < 5 % 3.85

a) Purification difficile; le rendement indiqué comprend des impuretés inséparables du produit indiqué.

Mis à part le carbamate **3.111**, la réaction interrompue rapportée à l'entrée 2 a aussi fourni un second composé en très petite quantité qui n'a pu être isolé, car il co-éluit parfaitement avec le produit de départ résiduel. Le composé semblait par ailleurs instable, car un second spectre RMN ^1H du mélange pris quelques jours plus tard à partir du même tube ne montrait plus que le produit de départ et des traces de décomposition, ce qui pourrait expliquer son absence des mélanges bruts des deux autres essais. Nous avons tout de même tenté de retirer un maximum d'information du spectre RMN ^1H puisque la nature de ce produit secondaire aurait pu nous donner des renseignements précieux sur la réaction. Beaucoup de signaux avaient un déplacement chimique similaire à ceux du produit de départ, ce qui nous laisse penser que leurs structures devaient être similaires, ce qui rendait l'identification encore plus difficile. Parmi les signaux qui se démarquent, on pouvait retrouver les signaux caractéristiques des protons d'un pyrrole trisubstitué ayant un déplacement chimique cohérent avec une substitution par un groupement électrodonneur. Ceci exclut la possibilité du squelette ABDE attendu **3.84**, qui porterait plutôt un groupement électroattracteur. Un singulet à 3.74 ppm intégrant pour 3H par rapport aux signaux du pyrrole pourrait indiquer la présence d'un groupement méthoxy. Un seul signal caractéristique du mésylate apparaît dans le spectre et correspond à celui du produit de départ, ce qui indique que l'inconnu doit avoir perdu ce groupement. Malgré ces quelques indices, le peu d'information que nous avons nous

a empêché de proposer une structure pour le composé ou même de déterminer s'il était issu d'une réaction de réarrangement ou bien d'une réaction secondaire en compétition.

Cette réactivité inattendue du mésylate **3.85** en conditions photochimiques nous a mené à nous interroger sur la photophysique qui régit le réarrangement en présence d'un chromophore comme le pyrrole. Nous avons enregistré les spectres d'absorption UV des mésylates simples **3.112** et **3.113** (figure 3.10), du *N*-méthylpyrrole et du substrat **3.85**.

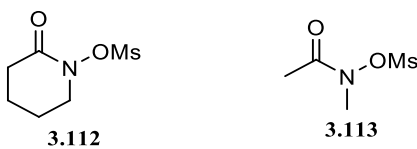


Figure 3.10. Structures des mésylates simples **3.112** et **3.113**.

Les résultats obtenus sont représentés à la Figure 3.11. Comme les valeurs d'absorption recueillies sont dépendantes de la concentration des solutions, ce sont les valeurs d'absorptivité molaire en fonction de la longueur d'onde qui ont été portées en graphique. Les résultats nous démontrent que ni les pyrroles ni les mésylates n'absorbent de façon très prononcée à la longueur d'onde d'irradiation de 254 nm. L'un des maxima d'absorption du pyrrole ($\lambda_{\text{max}} = 218 \text{ nm}$) est à une longueur d'onde plus grande que celui du mésylate ($\lambda_{\text{max}} = 196 \text{ nm}$), mais cette dernière absorption semble décroître plus lentement. Il est possible que cet épaulement sur la bande d'absorption des mésylates soit dû à la superposition d'une seconde bande d'absorption mineure plus près de 254 nm. Ce pourrait être celle-ci qui soit responsable de la transition qui mène au réarrangement dans nos conditions réactionnelles.

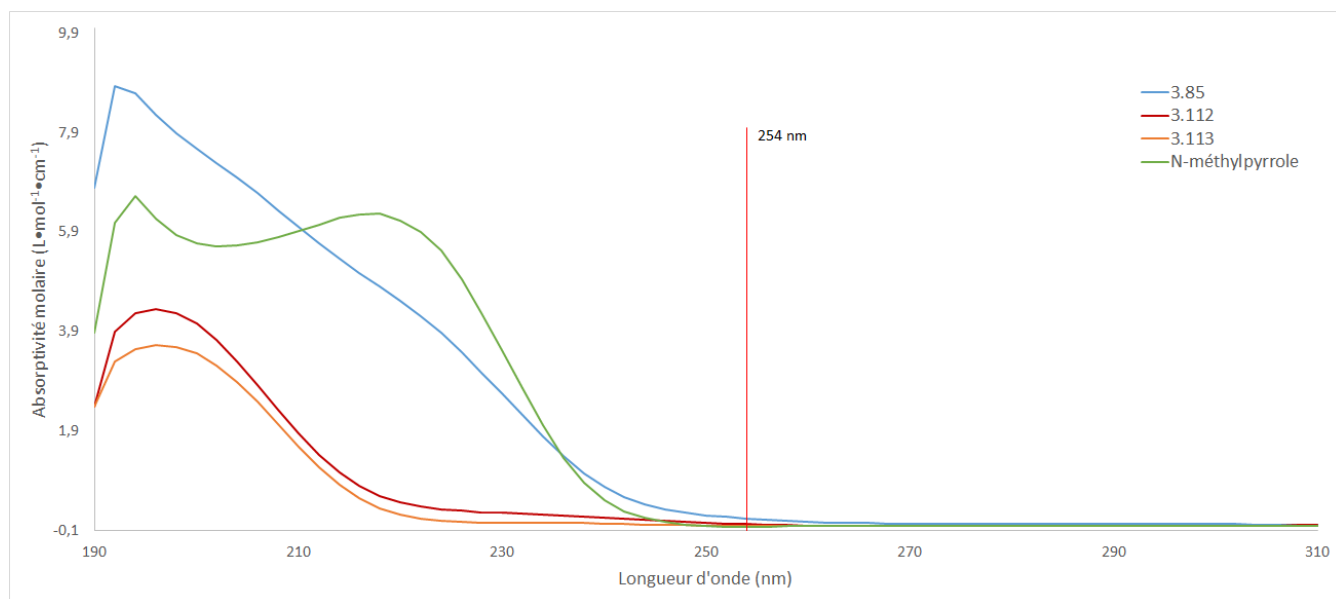


Figure 3.11. Spectre d'absorption de pyrroles et de mésylates.

Nous avons considéré plusieurs hypothèses pour expliquer le ralentissement drastique de la réaction avant d'obtenir les spectres d'absorption UV. La première était que le pyrrole absorbait fortement dans la région d'irradiation et réduisait le nombre de photons disponibles pour promouvoir la transition désirée. La position de la bande d'absorption du pyrrole nous a clairement indiqué que ce n'était pas le cas. Nous avons aussi considéré que l'état excité généré par la transition du mésylate pourrait avoir un certain temps de vie avant que ne survienne le clivage du lien N–O. La présence du pyrrole aurait pu fournir un chemin de relaxation interne à cet état excité qui aurait diminué l'efficacité de l'absorption menant à la réaction désirée. La position des bandes d'absorption du pyrrole qui se situent au-dessus de la longueur d'onde d'irradiation vient une fois de plus invalider cette hypothèse puisqu'un tel transfert devrait se faire d'un niveau élevé en énergie vers un niveau plus bas. Nous avons donc de la difficulté à expliquer ce résultat. Il est possible que l'absorption par le pyrrole, bien que très faible à 254 nm, puisse entrer en compétition avec l'absorption par le mésylate. Ceci serait similaire à notre première hypothèse et possible uniquement puisque l'absorption par le mésylate est déjà très faible à cette longueur d'onde. Cet effet pourrait être suffisant pour ralentir la réaction désirée et le temps d'exposition plus long permettrait alors à des réactions de décomposition, qui ne sont normalement pas observées, de se produire.

Des calculs des niveaux d'énergie électroniques de la fonction mésylate pourraient être envisagés pour déterminer la nature et la longueur d'onde maximale des transitions impliquées lors du réarrangement. Ceci pourrait confirmer ou infirmer la présence d'une seconde bande d'absorption en épaulement à la

bande principale. L'information récoltée pourrait alors nous permettre de mieux comprendre le comportement de ces substrats dans les conditions réactionnelles et potentiellement de déterminer une nouvelle longueur d'onde d'irradiation optimale. Cependant, un essai de réarrangement à une longueur d'onde d'irradiation de 300 nm a été effectué avec le premier substrat **3.78** pour voir si cette option pourrait être viable pour contourner le problème, mais même sans la présence du groupement pyrrole problématique, la réaction s'est déroulée beaucoup plus lentement qu'à 254 nm (36 h) et a donné un rendement beaucoup plus faible en produit de réarrangement (< 15%).

3.4. Synthèse du substrat aminé et achèvement du squelette ABDE de la palau'amine

Devant cette incompatibilité évidente du pyrrole dans les conditions photochimiques, nous n'avons eu d'autres choix que de synthétiser un nouveau substrat. Nous avons utilisé le même intermédiaire **3.107** employé précédemment que nous avons à nouveau réduit, mais dont l'amine résultante a, cette fois, été protégée par un groupement Boc en un seul pot réactionnel (schéma 3.24). Chacun des deux diastéréoisomères **3.114** et **3.115** a pu être isolé séparément. Ils ont été obtenus dans un ratio de 3:1 en faveur du diastéréoisomère désiré **3.115**. Chacun a pu être identifié par RMN ^1H , et le composé minoritaire **3.114** a pu être cristallisé pour obtenir une confirmation hors de tout doute de sa structure grâce à une analyse par DRX (figure 3.12). Les étapes habituelles de déprotection et de mésylation nous ont ensuite permis d'obtenir le substrat désiré **3.116**.

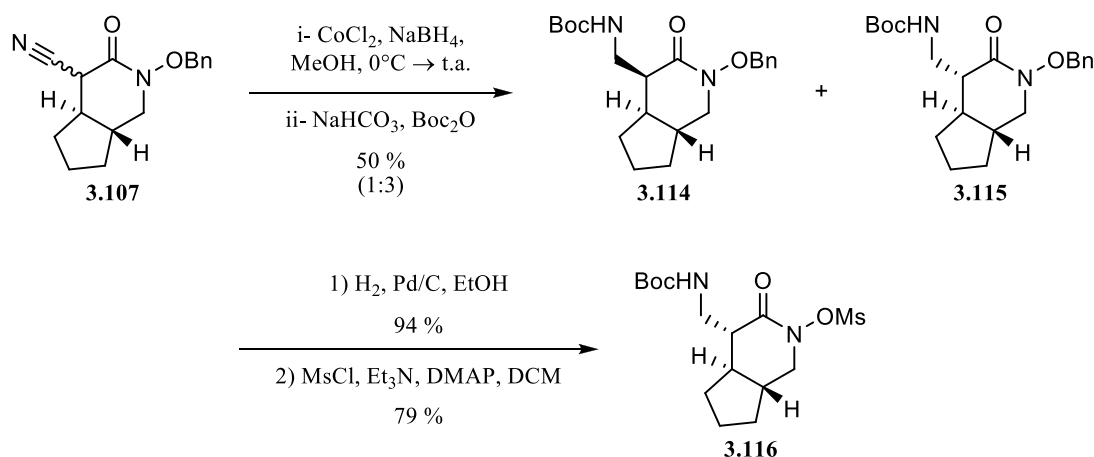


Schéma 3.24.

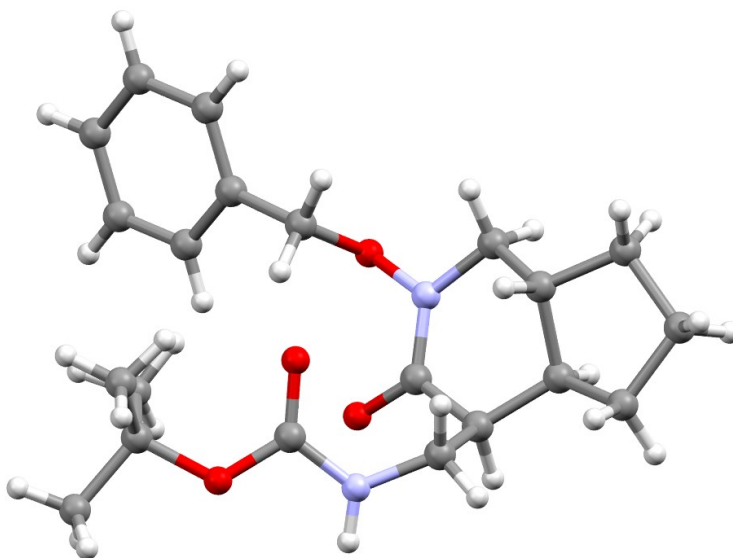


Figure 3.12. Structure par DRX de **3.114**.

Nous avons soumis le mésylate **3.116** dans les conditions standards de photolyse et nous avons obtenu un mélange de deux produits facilement séparables, **3.117** et **3.118** (schéma 3.25). Les produits isolés sont tous deux issus du réarrangement photochimique et contiennent le squelette 5,5 *trans* désiré. Le premier est le carbamate **3.117** provenant du piégeage habituel de l'ion acylium par le solvant alors que pour le second, le piégeage s'est plutôt produit de façon intramoléculaire par l'amine protégée de la chaîne latérale pour donner l'urée **3.118**. Le rendement combiné de ces deux produits de réarrangement est le plus élevé que nous ayons observé historiquement pour un mésylate portant un carbone migrant tertiaire et n'est surpassé que par un seul substrat pleinement substitué. Ceci est d'autant plus remarquable compte tenu de la tension incorporée dans la structure et indique un état de transition très précoce dans lequel cette augmentation ne se fait pas ou peu ressentir. La rigidité du substrat pourrait être partiellement responsable de ce rendement surprenant puisque nous avons déjà observé des rendements légèrement plus élevés pour des substrats très rigides par rapport à leurs analogues flexibles. Ceci avait jusqu'alors surtout été observé dans le cas de produits bicycliques pontés.¹⁰ Une autre caractéristique qui pourrait entrer en jeu est l'alignement presque parfait de l'orbitale σ du lien migrant avec l'orbitale antiliante σ^* du lien à briser. Ceci est visible dans la structure DRX de **3.114**, dans laquelle l'angle dièdre entre les liens correspondants est de 178,4°. En supposant que cette géométrie est conservée chez les deux analogues et qu'elle n'est pas affectée par la nature du substituant sur l'hydroxyle, ceci signifierait que la structure est non seulement figée, mais qu'elle l'est dans une orientation optimale pour faciliter la migration.

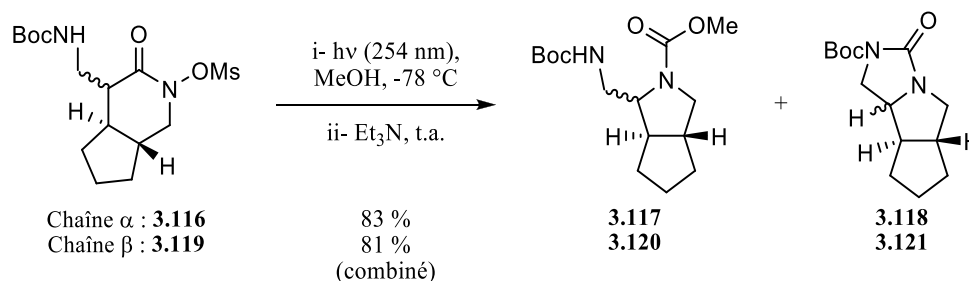


Schéma 3.25.

Le réarrangement a été répété trois fois et les rendements et les ratios d'un essai à l'autre ne varient que très peu, allant de 81 à 84 % et de 48:52 à 57:43, respectivement. Nous avons attribué cette variation dans le ratio des produits obtenus à la conversion possible du carbamate **3.117** en urée **3.118** dans le milieu réactionnel ou une fois le mélange brut isolé. Il nous a aussi été possible d'empêcher complètement la formation du carbamate **3.117** en lançant la réaction dans le DCM sans la présence de méthanol. Malheureusement, ceci a eu un impact négatif sur le rendement, qui a tout de même atteint 76 %. L'analogue épimère **3.119** a donné un résultat pratiquement identique à celui obtenu avec **3.116**, avec un rendement de 81 % et un ratio carbamate : urée de 41:59. L'urée **3.121** issue de ce substrat a été obtenue sous forme cristalline et sa structure a donc pu être confirmée par DRX (Figure 3.13).

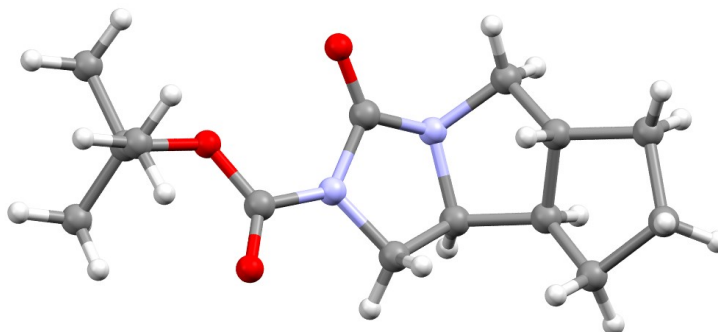


Figure 3.13. Structure par DRX de **3.121**.

D'un point de vue de synthèse, la formation de deux produits peut sembler rebutante, mais nous croyions que les deux produits pourraient être utilisés ensemble pour la suite de la synthèse. Vu la faible quantité de matériel qu'il nous restait à ce moment-là, nous avons préparé les modèles **3.125** et **3.126** pour le démontrer et mettre au point les conditions réactionnelles pour la fin de la synthèse (schéma 3.26).

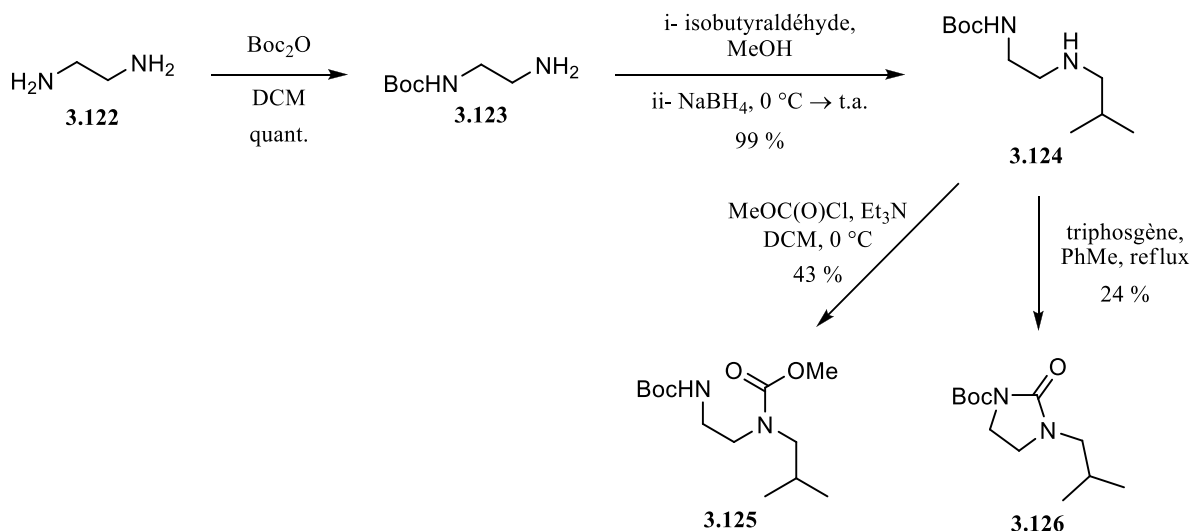


Schéma 3.26.

Nous voulions d'abord démontrer que les produits **3.125** et **3.126** pouvaient tous deux être hydrolysés pour converger vers l'intermédiaire commun **3.127**. Les clivages des carbamates et de l'urée ont pu être observés, bien que l'amine **3.127** n'ait jamais été isolée en rendement très élevé et que l'hydrolyse de l'urée demande, sans surprise, des conditions un peu plus agressives que celles de l'hydrolyse du carbamate de méthyle (schéma 3.27). Des températures de 125°C et l'utilisation d'un tube scellé sont requises pour l'hydrolyse de l'urée **3.126** afin d'obtenir un meilleur rendement. Par mesure de sécurité, afin d'éviter un dégagement gazeux trop important à haute température dans un contenant étanche, le groupement Boc a d'abord été clivé à température ambiante avant que le tube ne soit scellé et que le mélange ne soit chauffé. Dans le cas des deux substrats **3.125** et **3.126**, il semble que le rendement bas soit en grande partie causé par des pertes dues à la volatilité du produit ou à sa solubilité dans l'eau. Ces problèmes ne nous ont pas arrêté, puisque que le substrat réel prévu est plus lourd et plus hydrophobe, donc moins volatil et moins soluble dans l'eau que les produits modèles **3.125** et **3.126**. Nous avons aussi espoir que la tension que subit la fonction urée dans le squelette tricyclique du substrat **3.118** rendrait son clivage plus facile.

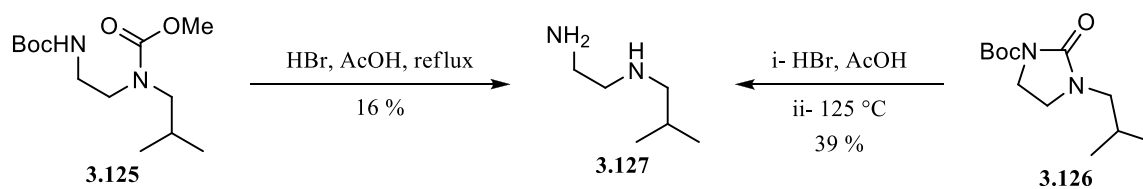


Schéma 3.27.

Nous avons ensuite effectué quelques tests qui ont démontré que l'intermédiaire commun **3.127** pouvait bel et bien mener au pyrrole **3.129** (schéma 3.28). Nous avons utilisé les mêmes conditions de Clauson-Kaas employées précédemment, à la différence qu'il a été nécessaire de garder le ballon ouvert, sans réfrigérant, sans quoi un mélange complexe ne contenant que des traces du produit désiré est obtenu. Ceci permet vraisemblablement au méthanol formé lors de la réaction de s'échapper du milieu, mais les détails mécanistiques impliqués n'ont pas été élucidés. La dernière étape à vérifier était donc l'installation d'un carbonyle que nous avons envisagé insérer grâce à une attaque de l'amine et du pyrrole sur le triphosgène ou le CDI. Malgré plusieurs conditions testées, aucune ne nous a permis d'obtenir un rendement satisfaisant du produit désiré **3.130**. Avec le triphosgène, le produit majoritaire isolé était souvent le chlorure de carbamoyle **3.129**, démontrant que la première étape se déroulait comme nous l'espérons, mais que la deuxième attaque était probablement plus difficile à cause de la plus faible réactivité du nucléophile et de l'électrophile.

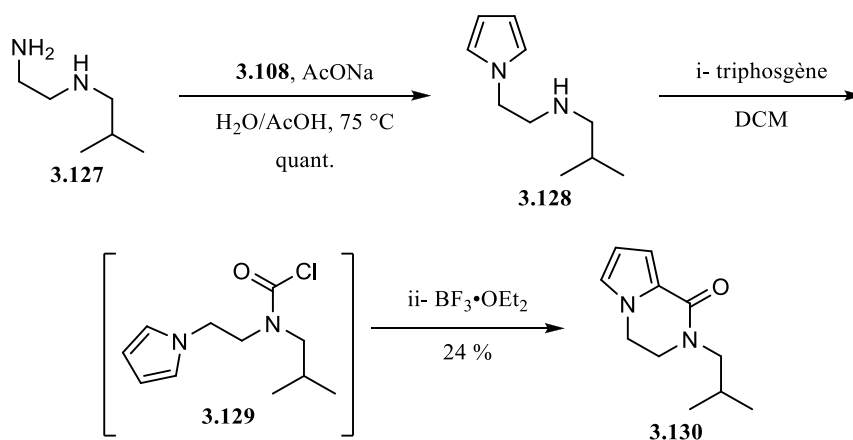


Schéma 3.28.

Nous avons donc changé d'approche et, inspirés d'une synthèse d'un autre alcaloïde pyrrole-imidazole,¹³³ nous avons généré un nouveau pyrrole portant déjà le carbonyle nécessaire grâce à une synthèse de Paal-Knorr impliquant le γ -cétoaldéhyde **3.131**. Nous avons observé que la synthèse du pyrrole se faisait facilement, mais que la cyclisation finale n'avait pas lieu dans les conditions de réaction, car l'amine protonée de l'intermédiaire **3.132** devenait non-réactive. La méthode optimale a donc été une méthode en un seul pot réactionnel où la synthèse du pyrrole est immédiatement suivie par l'ajout de base pour obtenir directement le produit cyclisé **3.130** à partir du produit **3.127** tel que montré au schéma 3.29.

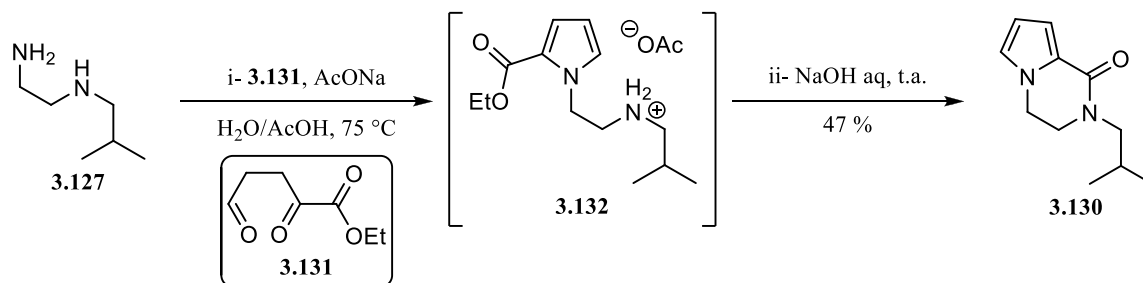


Schéma 3.29.

Puisque les problèmes lors de l'hydrolyse initiale de l'urée et des carbamates semblaient liés à l'isolation de l'intermédiaire plutôt qu'à la réactivité des substrats, nous avons décidé de tenter une méthode en un seul pot réactionnel. En utilisant l'urée **3.126**, cette nouvelle méthode a permis le clivage du groupement Boc, suivi de l'hydrolyse de l'urée, la synthèse de Paal-Knorr et la cyclisation finale sans avoir à isoler l'un ou l'autre des intermédiaires (schéma 3.30). Nous avons présumé que si la réaction fonctionnait avec **3.126**, les mêmes conditions devraient sans doute fonctionner avec le dérivé carbamate **3.125** qui s'hydrolyse plus facilement.

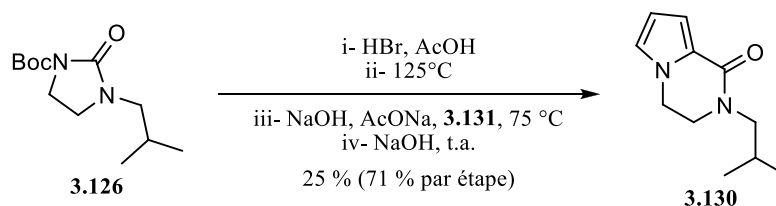


Schéma 3.30.

Nous avons donc utilisé le même protocole avec le mélange des produits de réarrangement **3.117** et **3.118** (schéma 3.31). À notre grande satisfaction, la réaction s'est déroulée sans encombre pour donner en un seul pot réactionnel le squelette tétracyclique ABDE de la palau'amine **3.84**. Le rendement de 37 % est très acceptable compte tenu du fait que quatre réactions successives ont eu lieu, pour un rendement moyen de 78 % par transformation. Grâce à sa géométrie planaire et rigide, le squelette ABDE a été facilement obtenu sous forme de cristaux qui nous ont permis une analyse DRX pour confirmer hors de tout doute la structure du produit isolé (figure 3.14). Selon la banque de données cristallographiques du CCDC, cette molécule représenterait seulement la deuxième structure cristalline d'un squelette palau'amine rapporté jusqu'à maintenant et le quatrième squelette 2-azabicyclo[3.3.0]octane.

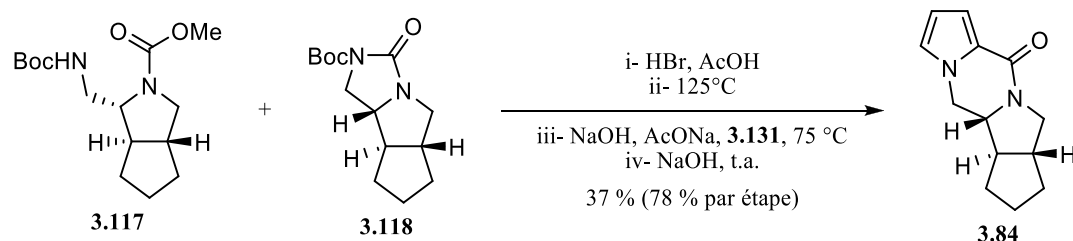


Schéma 3.31.

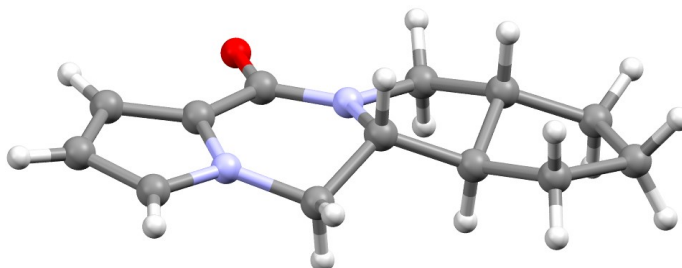


Figure 3.14. Structure par DRX de 3.84.

3.5. Conclusion et projets futurs

Cette synthèse qui a culminé avec l'obtention du squelette ABDE de la palau'amine est une démonstration éloquent de la capacité du réarrangement photochimique des *N*-métyloxylactames à fournir des structures synthétiquement utiles, même si elles sont hautement tendues. Nous entrevoyons la possibilité de poursuivre la synthèse jusqu'à la molécule naturelle en utilisant le réarrangement photochimique présenté ici comme étape clé. En premier lieu, un nouveau substrat modèle pourrait être fabriqué pour démontrer la possibilité de former la guanidine du cycle C et obtenir le composé **3.133** à l'aide de la méthode publiée par le groupe de Romo dans leur synthèse de la phakelline en passant par les intermédiaires **3.134** et **3.135**.¹³⁴ Ce substrat pourrait être obtenu sans divergence majeure de la voie précédemment employée, en suivant celle décrite au schéma 3.32.

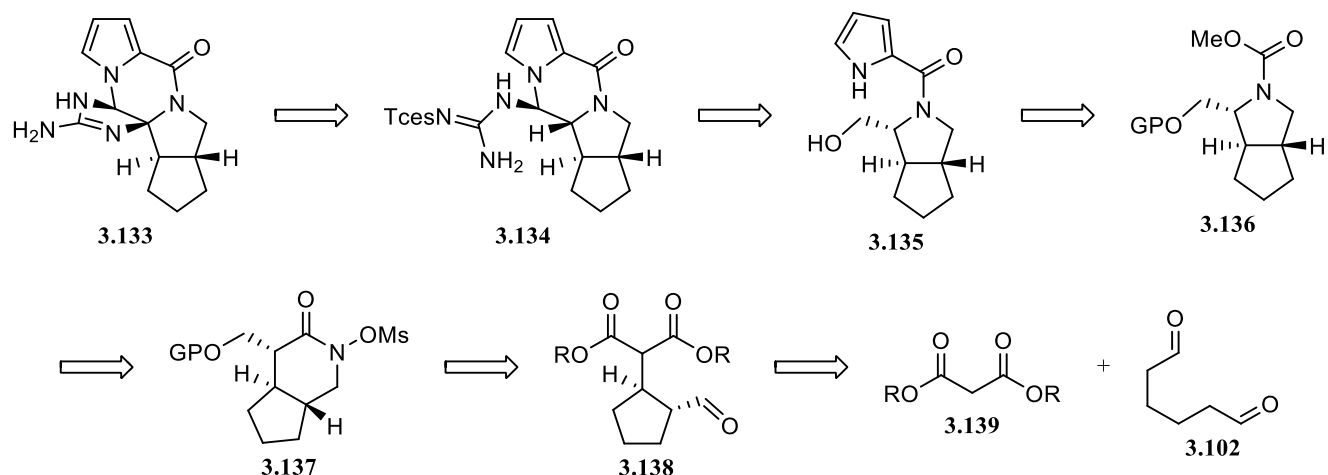


Schéma 3.32.

Pour effectuer une synthèse totale de la palau'amine, il resterait ensuite à appliquer cette méthode et l'étape clé à un substrat possédant la fonctionnalisation requise pour obtenir les cycles E et F. Le cycle E en particulier, très densément fonctionnalisé resterait un défi majeur. La rétrosynthèse présentée au schéma 3.33 est une option qui nous semble plausible comme première approche. La palau'amine pourrait provenir de **3.140** par quelques interconversions de groupements fonctionnels et en installant la guanidine du cycle C par la méthode décrite ci-dessus. La conversion de l'alcool provenant de **3.140** en chlorure avec rétention de configuration a déjà été démontrée sur un substrat similaire.⁷⁸ Le composé **3.140** pourrait être obtenu par oxydation des deux alcools primaires provenant de l'intermédiaire **3.141**. Il a aussi été démontré sur un substrat similaire à **3.141** que la cyclisation d'un dérivé de guanidine sur un aldéhyde à ces positions fournissait le cycle F avec la bonne configuration pour l'hydroxyle.⁷⁸ L'intermédiaire **3.141** pourrait lui-même provenir des produits de réarrangement photochimique **3.142** et **3.143** issus du mésylate **3.144**. Ce précurseur de réarrangement pourrait provenir d'une époxydation dirigée par l'alcool homoallylique dans **3.145** suivie d'une ouverture par le cyanure. La portion amide de **3.145** découlerait d'un réarrangement d'Overman à partir de l'alcool allylique provenant du composé **3.146**. Classiquement, les carbonyles α,β -insaturés sont considérés être de mauvais substrats pour le réarrangement d'Overman, mais il a été démontré que ceux qui portent un substituant en position α fonctionnent sans difficulté particulière.¹³⁵ L'intermédiaire **3.146** pourrait provenir de la cyclisation de l'acide hydroxamique **3.147**, lui-même obtenu par l'ouverture de la lactone **3.148**. Cette lactone pourrait provenir d'une oxydation de Baeyer-Villiger suivie d'une C-acylation du dérivé norbornène **3.149**. La cétone requise pourrait être obtenue à partir de l'ester **3.150** à l'aide d'une méthode répertoriée pour des substrats similaires.¹³⁶ L'ester α,β -insaturé, quant à lui pourrait provenir de la cétone correspondante

3.151 *via* la formation d'un iodure vinylique par la méthode de Barton suivie d'un couplage carbonylatif.¹³⁷ Finalement, on pourrait envisager que le cycloadduit **3.151** proviendrait d'une réaction de Diels-Alder entre les partenaires **3.152** et **3.153**.

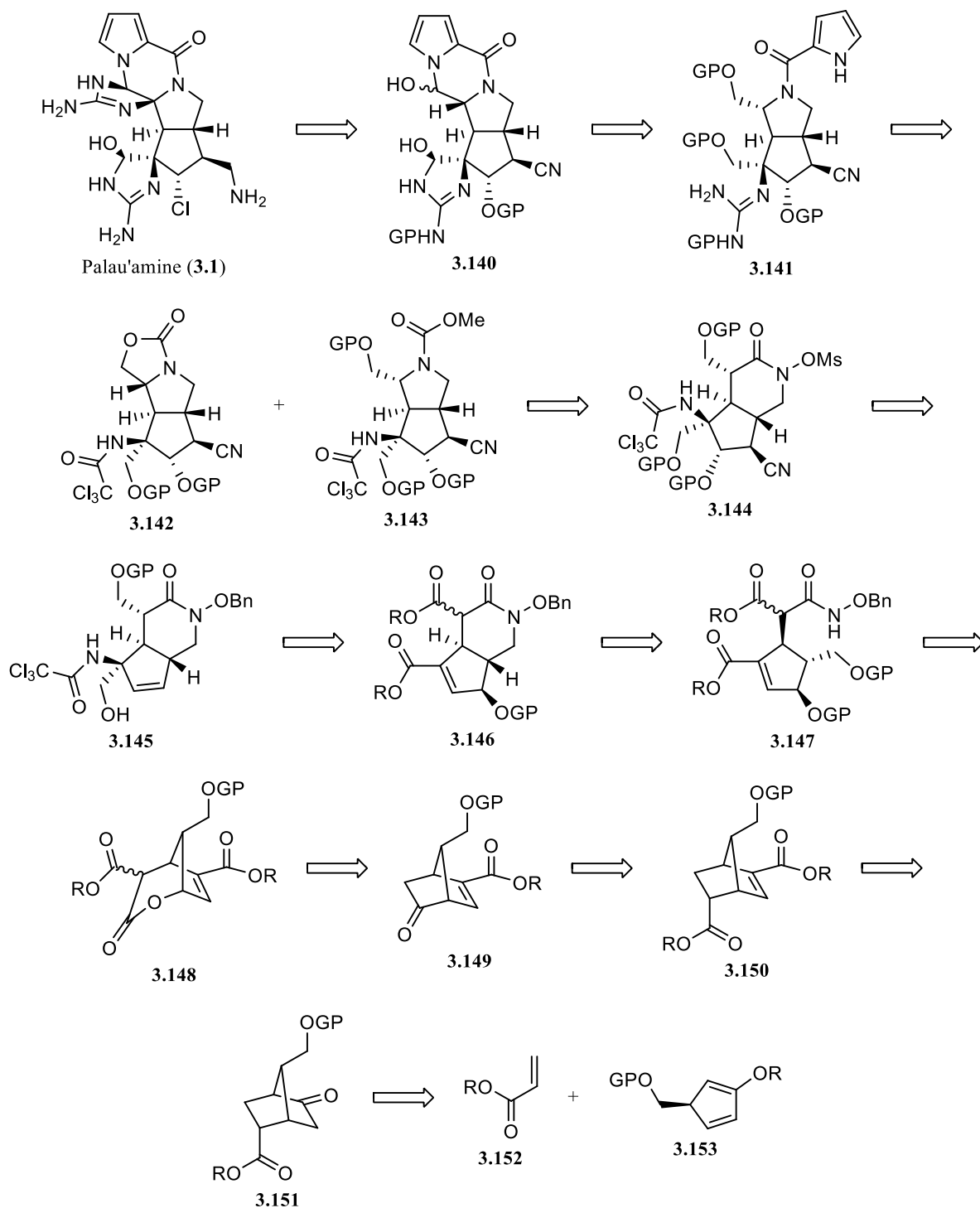


Schéma 3.33.

Le début de la synthèse pourrait en apparence être raccourci en obtenant directement le composé **3.149** à partir des partenaires **3.154** et **3.155** pour la réaction de Diels-Alder (schéma 3.34). Par contre, le groupe de Gleason a déjà démontré que les groupements électrodonneurs étaient nécessaires pour ralentir les migrations [1,5] d'hydrogène sur les cyclopentadiènes.¹¹⁸ Ils ont aussi démontré la formation énantiosélective de **3.153** et sa capacité à produire un cycloadduit avec un diénophile électroniquement pauvre. Cette approche pourrait donc être explorée, mais celle présentée au schéma 3.33 semble plus sûre.

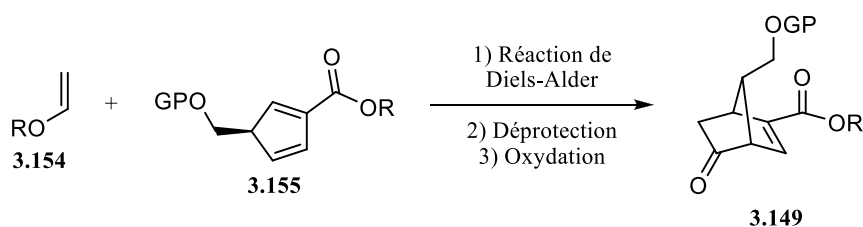


Schéma 3.34.

Comme la méthode rapportée par le groupe de Romo pour la formation de la guanidine du cycle C n'a pas fourni de très bons rendements, d'autres alternatives pourront aussi être envisagées. Par exemple, l'installation d'un atome d'azote beaucoup plus tôt dans la séquence pourrait nous donner le levier nécessaire pour éviter l'oxydation tardive qui était problématique lors de la synthèse de la phakelline. Pour ce faire, une insertion catalysée par un complexe de cobalt pourrait être employée (schéma 3.35).¹³⁸ Cette méthode fonctionne le mieux lorsque la position dans laquelle on souhaite que l'insertion C-H se produise est pauvre en électrons, elle pourrait donc être faite sur le substrat α,β -dicarboxylé **3.160**. Nous nous attendons à ce qu'un tel substrat soit un mélange épimérique à l'équilibre, l'insertion dirigée intramoléculairement nous permettrait donc par la même occasion de contrôler la stéréochimie sur ce centre. La présence de l'atome d'azote sur le carbone migrant lors du réarrangement subséquent pourrait être problématique puisque des substrats portant des groupements électrodonneurs comme un groupement méthoxy ou acétoxy ont mené en partie au produit d'ouverture de l'éther d'hémiacétal formé.¹⁰ Par contre, ces produits d'ouverture étaient minoritaires et d'excellents rendements du produit de réarrangement étaient tout de même obtenus. Ceci, couplé au fait que l'azote installé est protégé par un groupement protecteur très électroattracteur, nous porte à croire que les chances de réussite sont suffisantes pour qu'une telle voie de synthèse soit explorée.

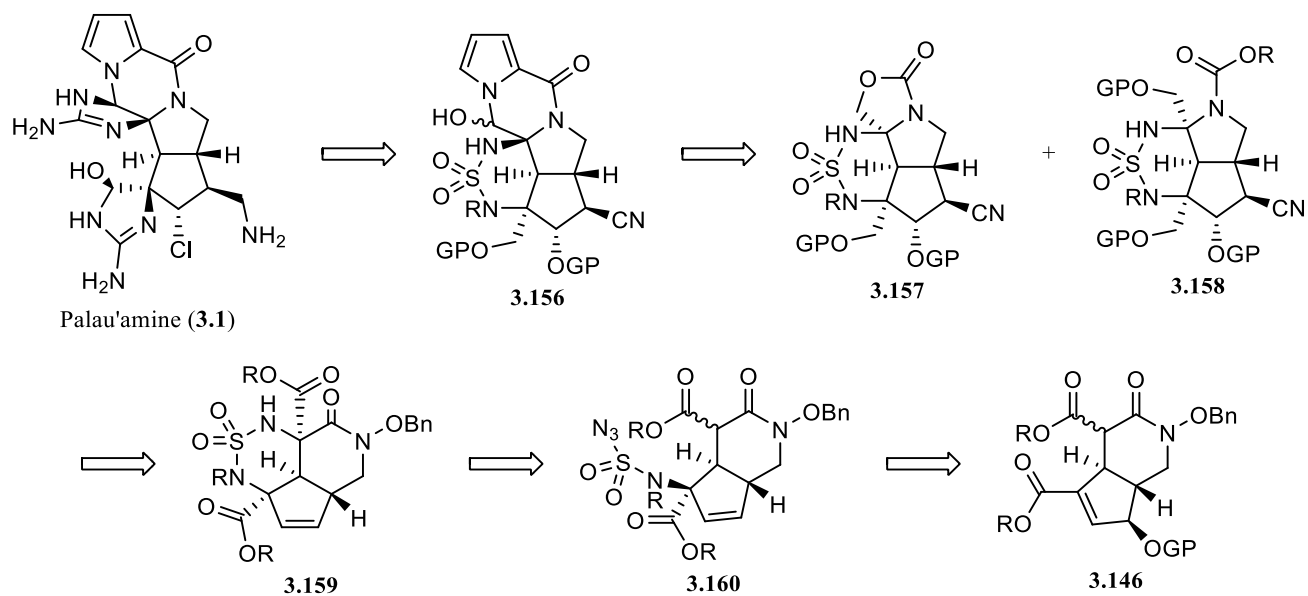


Schéma 3.35.

CONCLUSION GÉNÉRALE

En premier lieu, une étude du réarrangement des *N*-triflyloxylactames a été faite. Au niveau de l'influence de la substitution sur le carbone C-3, il a été déterminé qu'en présence de triéthylamine, la tendance suit celle qui avait été observée pour les mésylates précédemment, c'est-à-dire que les centres disubstitués migrent le mieux et que ceux non-substitués montrent les moins bons rendements. Le changement de la base pour du DBU a cependant renversé complètement cette tendance (schéma C.1). Ceci implique qu'un bon rendement de migration de type Lossen peut être obtenu avec les *N*-triflyloxylactames pour des centres non-substitués ou disubstitués, une caractéristique inédite chez les substrats précédemment employés. Une hypothèse a été formulée pour expliquer ce résultat et implique un changement complet de mécanisme dépendant de la base.

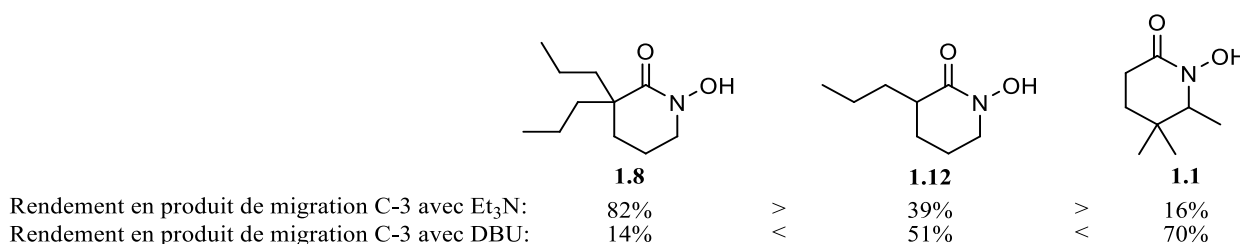


Schéma C.1.

Au niveau de la tolérance des groupements fonctionnels, des substrats portant diverses fonctionnalités ont été compatibles avec les conditions réactionnelles. Dans certains cas, la purification de l'intermédiaire *N*-triflyloxylactame a été nécessaire, mais les rendements maximaux obtenus pour l'étape de réarrangement ont été bons. Ceci nous laisse croire que le réarrangement des *N*-triflyloxylactames pourrait être appliqué à des substrats complexes et représente un outil synthétique très intéressant.

Par la suite, plusieurs méthodes exploratoires ont été mises à l'essai pour le réarrangement direct des lactames. L'une d'entre elles a montré un résultat extrêmement prometteur avec un substrat modèle, avec lequel les conditions ont été optimisées jusqu'à pouvoir obtenir un rendement isolé de 81 % en produit de contraction de cycle (schéma C.2).

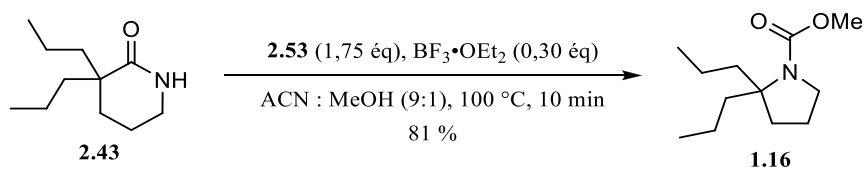


Schéma C.2.

Malheureusement, cette réaction ne s'est pas avérée générale et aucun des autres substrats testés n'a donné de rendement synthétiquement utile. Malgré tout, la preuve de concept demeure intéressante, et beaucoup d'informations ont pu être obtenues au cours de l'optimisation des différents facteurs en jeu et lors d'études subséquentes. Ces informations nous permettent d'améliorer considérablement notre compréhension du réarrangement de type Hofmann des lactames et du comportement du λ^3 -iodane hautement réactif utilisé lorsqu'il est soumis à nos conditions réactionnelles. Ces travaux ont de plus inspiré une méthode d'expansion de cycle oxydative de type Beckmann qui pourrait mener à des acides hydroxamiques cycliques utiles dans le contexte du réarrangement des *N*-mésyloxy- et *N*-triflyloxylactames. Bien que beaucoup de travail reste à faire sur cette réaction pour la rendre utilisable, une preuve de concept encourageante a pu être établie.

Finalement, le réarrangement des *N*-mésyloxylactames a été appliqué à la synthèse du squelette tétracyclique ABDE de la palau'amine, et plus spécifiquement à la formation de l'azabicyclo[3.3.0]octane de jonction *trans* DE hautement tendu. Trois modèles ont été élaborés successivement. Le dernier d'entre eux, accessible en seulement sept étapes à partir de produits commercialement disponibles, nous a permis d'obtenir le bicycle tendu désiré avec un rendement de contraction de cycle de 83 % (schéma C.3). À partir de ce produit de réarrangement, le squelette de la palau'amine désiré a pu être obtenu en une seule séquence monotope de quatre réactions. Cette synthèse a permis de démontrer l'utilité synthétique de la réaction et sa capacité à fournir des composés hautement tendus qui sont difficile à obtenir dans d'autres méthodes.

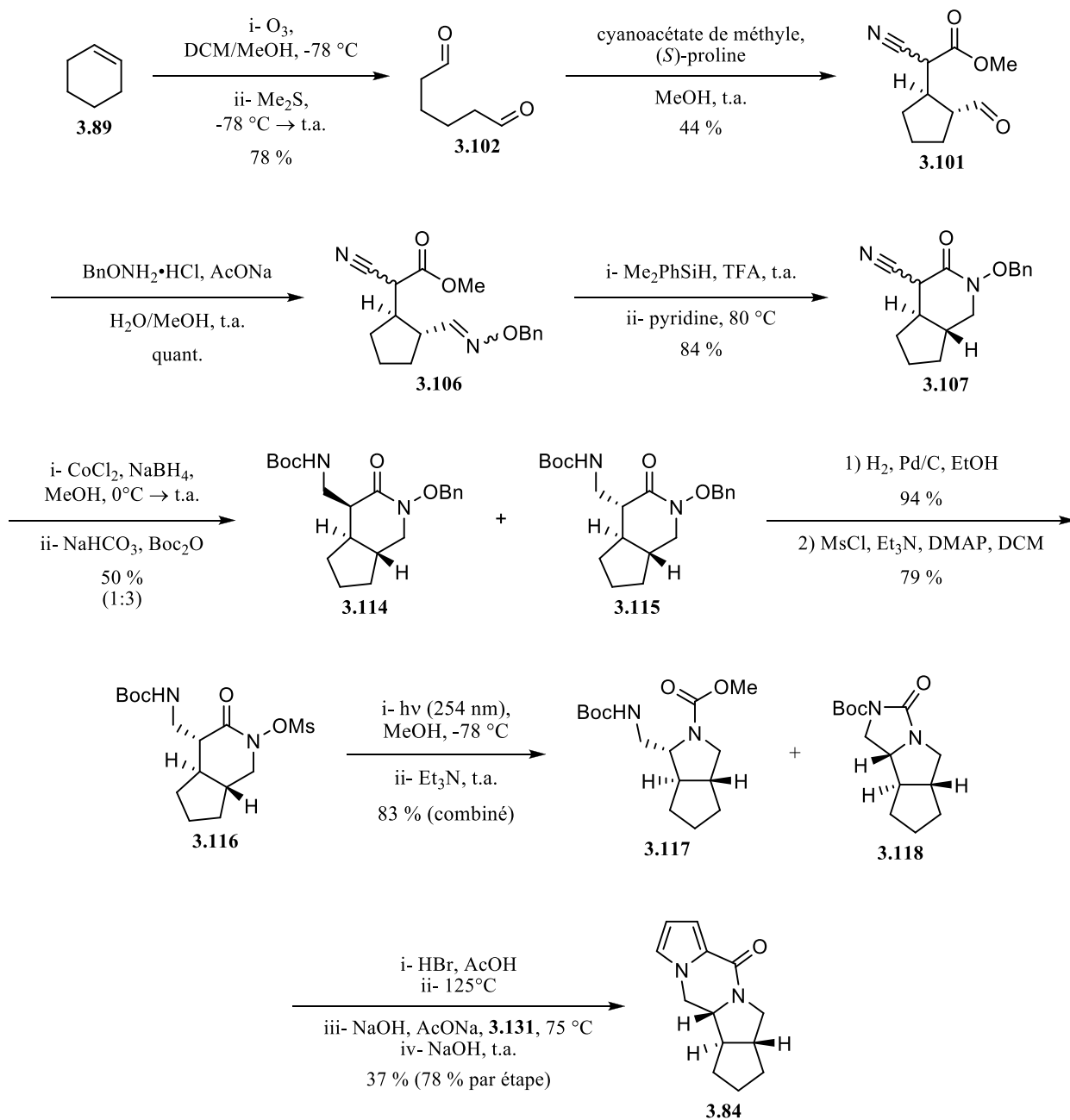


Schéma C.3.

RÉFÉRENCES ET NOTES

- (1) Wöhler, F. Ueber Künstliche Bildung Des Harnstoffs. *Ann. Phys.* **1828**, 88 (2), 253–256.
- (2) Lossen, W. Ueber Benzoylderivate Des Hydroxylamins. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1872**, 161 (2-3), 347–362.
- (3) Hofmann, A. W. Ueber Die Einwirkung Des Broms in Alkalischer Lösung Auf Amide. *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, 14 (2), 2725–2736.
- (4) Shioiri, T. 4.4 - Degradation Reactions. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, 1991; pp 795–828.
- (5) Imamoto, T.; Tsuno, Y.; Yukawa, Y. The Hofmann Rearrangement. I. Kinetic Substituent Effects of Ortho-, Meta-, and Para-Substituted *N*-Bromobenzamides. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, 44 (6), 1632–1638.
- (6) Imamoto, T.; Tsuno, Y.; Yukawa, Y. The Hofmann Rearrangement. II. Kinetic Substituent Effects of Ortho-, Meta-, and Para-Substituted *N*-Chlorobenzamides. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, 44 (6), 1639–1643.
- (7) Imamoto, T.; Tsuno, Y.; Yukawa, Y. The Hofmann Rearrangement. III. Kinetic Substituent Effects of 4- and 5-Substituted 2-Chloro-*N*-Chlorobenzamides. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, 44 (6), 1644–1648.
- (8) Imamoto, T.; Kim, S.-G.; Tsuno, Y.; Yukawa, Y. The Hofmann Rearrangement. IV. Kinetic Isotope Effect of *N*-Chlorobenzamide. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, 44 (10), 2776–2779.
- (9) Linke, S.; Tissue, G. T.; Lwowski, W. Curtius and Lossen Rearrangements. II. Pivaloyl Azide. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89 (24), 6308–6310.
- (10) Winter, D. K. Développement d'une nouvelle méthodologie pour la synthèse de *N*-hétérocycles par réarrangement photochimique de lactames *N*-hétérosubstituées et son application vers la synthèse de la (+)-géphyrotoxine. Thèse de doctorat, Université de Sherbrooke, 2011.
- (11) Drouin, A.; Winter, D. K.; Pichette, S.; Aubert-Nicol, S.; Lessard, J.; Spino, C. Photochemical Rearrangement of *N*-Mesyloxylactams: Stereospecific Formation of *N*-Heterocycles. *J. Org. Chem.* **2011**, 76 (1), 164–169.
- (12) Di Mao, G.; Tardella, P. A. Ring Contraction of *N*-Hydroxylactams to Heterocyclic Bases. *Proc. Chem. Soc.* **1963**, No. Juillet, 224.
- (13) Edwards, O. E.; Grue-Sørensen, G.; Blackwell, B. A. Thermolysis and Photolysis of Two Steroidal Hydroxamic Acid Methanesulfonates. *Can. J. Chem.* **1997**, 75 (6), 857–872.

- (14) Gu, P.; Kang, X.-Y.; Sun, J.; Wang, B.-J.; Yi, M.; Li, X.-Q.; Xue, P.; Li, R. Intramolecular Schmidt Reaction of Acyl Chlorides with Alkyl Azides: Rapid Access to Fused Polycyclic Nitrogen-Containing Heterocycles via a Multistep One-Pot Transformation. *Org. Lett.* **2012**, *14* (22), 5796–5799.
- (15) Li, X.-J.; Qiao, J.-B.; Sun, J.; Li, X.-Q.; Gu, P. Intramolecular Schmidt Reaction of Acyl Chlorides with Alkyl Azides: Capture of *N*-Acyliminium Ion Intermediates with Aromatic Rings. *Org. Lett.* **2014**, *16* (11), 2865–2867.
- (16) Wang, B.-J.; Xue, P.; Gu, P. Intramolecular Schmidt Reaction of Acyl Chlorides with Alkyl Azides: Preparation of Pyrrolizine by Intramolecular Capture of Intermediates with Alkenes or Alkynes. *Chem. Commun.* **2015**, *51* (12), 2277–2279.
- (17) Wang, X.-J.; Su, Y.; Li, R.; Gu, P. Tf₂O-Promoted Intramolecular Schmidt Reaction of the ω -Azido Carboxylic Acids. *J. Org. Chem.* **2018**, *83* (10), 5816–5824.
- (18) Drouin, A. Développement, étude mécanistique et optimisation de la réaction de contraction de cycle des lactames *N*-hétérosubstituées. Thèse de doctorat, Université de Sherbrooke, 2009.
- (19) Lessard, J.; Griller, D.; Ingold, K. U. The Structure of Amidyl Radicals. An Investigation by Variable-Temperature Electron Paramagnetic Resonance Spectroscopy. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102* (9), 3262–3264.
- (20) Sutcliffe, R.; Griller, D.; Lessard, J.; Ingold, K. U. The Structure of Amidyl Radicals. Evidence for the Pi-Electronic Ground State and for Twist about the Acyl-Nitrogen Bond by Electron Paramagnetic Resonance Spectroscopy. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103* (3), 624–628.
- (21) Sutcliffe, R.; Ingold, K. U.; Lessard, J. *N*-Alkylformamidyl Radicals. Identification and Electronic Structure. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103* (25), 7685–7686.
- (22) Mackiewicz, P.; Furstoss, R.; Waegell, B.; Cote, R.; Lessard, J. Peroxide-Initiated Cyclizations of Olefinic *N*-Chloro Amides. Electronic Configuration of Amido Radicals. *J. Org. Chem.* **1978**, *43* (19), 3746–3750.
- (23) Daoust, B. Réactivité des radicaux amidyle, imidyle et carbamyle vis-à-vis des oléfines. Thèse de doctorat, Université de Sherbrooke, 1997.
- (24) Daoust, B.; Lessard, J. Photolysis of Olefinic *N*-Chloropyrrolidinones, *N*-Chlorosuccinimides and *N*-Chloro-Oxazolidinones: Reactivity of Cyclic Carboxamidyl, Imidyl and Carbamyl Radicals in Intramolecular Reactions. *Tetrahedron* **1999**, *55* (12), 3495–3514.
- (25) Stieglitz, J.; Leech, P. N. The Molecular Rearrangement of Triarylmethyl-Hydroxylamines and the “Beckmann” Rearrangement of Ketoximes. *J. Am. Chem. Soc.* **1914**, *36* (2), 272–301.

- (26) Renslo, A. R.; Danheiser, R. L. Synthesis of Substituted Pyridines via Regiocontrolled [4 + 2] Cycloadditions of Oximinosulfonates. *J. Org. Chem.* **1998**, *63* (22), 7840–7850.
- (27) Gassman, P. G. Nitrenium Ions. *Acc. Chem. Res.* **1970**, *3* (1), 26–33.
- (28) Gassman, P. G.; Hartman, G. D. Chemistry of Nitrenium Ions. XXVII. Leaving Group Efficacy in the Generation of Nitrenium Ions from Hydroxylamine Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95* (2), 449–454.
- (29) Hoffman, R. V.; Kumar, A.; Buntain, G. A. Ionization of *N*-Arylsulfonyloxy Amines: The Nitrenium Ion Question. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107* (16), 4731–4736.
- (30) Pichette, S.; Aubert-Nicol, S.; Lessard, J.; Spino, C. Photochemical and Thermal Ring-Contraction of Cyclic Hydroxamic Acid Derivatives. *J. Org. Chem.* **2012**, *77* (24), 11216–11226.
- (31) Pichette, S. Étude des possibilités et des limitations des réarrangements photochimiques et thermiques de dérivés d'acides hydroxamiques cycliques et synthèse formelle de la géphyrotoxine 287C impliquant le réarrangement photochimique de *N*-chlorolactame. Thèse de doctorat, Université de Sherbrooke, 2013.
- (32) Renfrow, W. B.; Hauser, C. R. The Relative Rates of Decomposition of the Potassium Salts of Certain Meta and Para Substituted Dibenzhydroxamic Acids. A Study of the Lossen Rearrangement. *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59* (11), 2308–2314.
- (33) Bright, R. D.; Hauser, C. R. The Influence of Substituents on the Rates of Decomposition of the Potassium Salts of Dihydroxamic Acids. The Lossen Rearrangement. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61* (3), 618–629.
- (34) Hauser, C. R.; Renfrow, W. B. The Removal of HX from Organic Compounds by Means of Bases. III. The Rates of Removal of Hydrogen Bromide from Substituted *N*-Bromobenzamides and Their Relative Ease of Rearrangement in the Presence of Alkali. The Hofmann Rearrangement. *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59* (1), 121–125.
- (35) Hawthorne, M. F.; Emmons, W. D. A Re-Examination of the Peroxyacid Cleavage of Ketones. II. Kinetics of the Baeyer-Villiger Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80* (23), 6398–6404.
- (36) Muckerman, J. T.; Skone, J. H.; Ning, M.; Wasada-Tsutsui, Y. Toward the Accurate Calculation of pK_a Values in Water and Acetonitrile. *Biochim. Biophys. Acta BBA - Bioenerg.* **2013**, *1827* (8), 882–891.
- (37) Kaupmees, K.; Trummal, A.; Leito, I. Basicities of Strong Bases in Water: A Computational Study. *Croat. Chem. Acta* **2014**, *87* (4), 385–395.

- (38) Baidya, M.; Mayr, H. Nucleophilicities and Carbon Basicities of DBU and DBN. *Chem. Commun.* **2008**, 0 (15), 1792–1794.
- (39) Ammer, J.; Baidya, M.; Kobayashi, S.; Mayr, H. Nucleophilic Reactivities of Tertiary Alkylamines. *J. Phys. Org. Chem.* **2010**, 23 (11), 1029–1035.
- (40) Matlin, S. A.; Sammes, P. G. A New Method for the Preparation of Hydroxamic Acids from Secondary Amides. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, No. 22, 1222–1223.
- (41) Matlin, S. A.; Sammes, P. G.; Upton, R. M. The Oxidation of Trimethylsilylated Amides to Hydroxamic Acids. *J. Chem. Soc. Perkin I* **1979**, 2481–2487.
- (42) Weidner-Wells, M. A.; DeCamp, A.; Mazzocchi, P. H. Photochemical Approach to the Synthesis of the Pyrrolo[1,4]Benzodiazepine Antibiotics. *J. Org. Chem.* **1989**, 54 (24), 5746–5758.
- (43) Binanzer, M.; Hsieh, S.-Y.; Bode, J. W. Catalytic Kinetic Resolution of Cyclic Secondary Amines. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133 (49), 19698–19701.
- (44) Swaminathan, K.; Venkatasubramanian, N. Reaction of Aromatic Amides with Phenyl Iodosylacetate: An Oxidative Rearrangement. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1975**, No. 11, 1161–1166.
- (45) Loudon, G. M.; Radhakrishna, A. S.; Almond, M. R.; Blodgett, J. K.; Boutin, R. H. Conversion of Aliphatic Amides into Amines with [*I,I*-Bis(Trifluoroacetoxy)Iodo]Benzene. 1. Scope of the Reaction. *J. Org. Chem.* **1984**, 49 (22), 4272–4276.
- (46) Radhakrishna, A. S.; Parham, M. E.; Riggs, R. M.; Loudon, G. M. New Method for Direct Conversion of Amides to Amines. *J. Org. Chem.* **1979**, 44 (10), 1746–1747.
- (47) Boutin, R. H.; Loudon, G. M. Conversion of Aliphatic Amides into Amines with [*I,I*-Bis(Trifluoroacetoxy)Iodo]Benzene. 2. Kinetics and Mechanism. *J. Org. Chem.* **1984**, 49 (22), 4277–4284.
- (48) Moriarty, R. M.; Chany, C. J.; Vaid, R. K.; Prakash, O.; Tuladhar, S. M. Preparation of Methyl Carbamates from Primary Alkyl- and Arylcarboxamides Using Hypervalent Iodine. *J. Org. Chem.* **1993**, 58 (9), 2478–2482.
- (49) Yamada, K.; Urakawa, H.; Oku, H.; Katakai, R. Facile Synthesis of N α -Protected-L- α,γ -Diaminobutyric Acids Mediated by Polymer-Supported Hypervalent Iodine Reagent in Water. *J. Pept. Res.* **2004**, 64 (2), 43–50.
- (50) Liu, S. J.; Zhang, J. Z.; Tian, G. R.; Liu, P. Synthesis of Alkylammonium Tosylates with Poly{[4-Hydroxy(Tosyloxy)Iodo]Styrene}. *Synth. Commun.* **2005**, 35 (6), 823–827.

- (51) Tohma, H.; Maruyama, A.; Maeda, A.; Maegawa, T.; Dohi, T.; Shiro, M.; Morita, T.; Kita, Y. Preparation and Reactivity of 1,3,5,7-Tetrakis[4-(Diacetoxiodo)Phenyl]Adamantane, a Recyclable Hypervalent Iodine(III) Reagent. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43* (27), 3595–3598.
- (52) Yusubov, M. S.; Funk, T. V.; Chi, K.-W.; Cha, E.-H.; Kim, G. H.; Kirschning, A.; Zhdankin, V. V. Preparation and X-Ray Structures of 3-[Bis(Trifluoroacetoxy)Iodo]Benzoic Acid and 3-[Hydroxy(Tosyloxy)Iodo]Benzoic Acid: New Recyclable Hypervalent Iodine Reagents. *J. Org. Chem.* **2008**, *73* (1), 295–297.
- (53) Miyamoto, K.; Sakai, Y.; Goda, S.; Ochiai, M. A Catalytic Version of Hypervalent Aryl- λ^3 -Iodane-Induced Hofmann Rearrangement of Primary Carboxamides: Iodobenzene as an Organocatalyst and *m*-Chloroperbenzoic Acid as a Terminal Oxidant. *Chem. Commun.* **2012**, *48* (7), 982–984.
- (54) Yoshimura, A.; Luedtke, M. W.; Zhdankin, V. V. (Tosylimino)phenyl- λ^3 -iodane as a Reagent for the Synthesis of Methyl Carbamates via Hofmann Rearrangement of Aromatic and Aliphatic Carboxamides. *J. Org. Chem.* **2012**, *77* (4), 2087–2091.
- (55) Moriyama, K.; Ishida, K.; Togo, H. Hofmann-Type Rearrangement of Imides by *in situ* Generation of Imide-Hypervalent Iodines(III) from Iodoarenes. *Org. Lett.* **2012**, *14* (3), 946–949.
- (56) Pichette, S. Travaux non publiés.
- (57) Kunerth, W. Solubility of CO₂ and N₂O in Certain Solvents. *Phys. Rev.* **1922**, *19* (5), 512–524.
- (58) Ochiai, M.; Miyamoto, K.; Yokota, Y.; Suefuji, T.; Shiro, M. Synthesis, Characterization, and Reaction of Crown Ether Complexes of Aqua(Hydroxy)(Aryl)Iodonium Ions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44* (1), 75–78.
- (59) Jobin-Des Lauriers, A.; Legault, C. Y. Metathetical Redox Reaction of (Diacetoxiodo)Arenes and Iodoarenes. *Molecules* **2015**, *20* (12), 22635–22644.
- (60) Izquierdo, S.; Essafi, S.; del Rosal, I.; Vidossich, P.; Pleixats, R.; Vallribera, A.; Ujaque, G.; Lledós, A.; Shafir, A. Acid Activation in Phenyliodine Dicarboxylates: Direct Observation, Structures, and Implications. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (39), 12747–12750.
- (61) Winter, D. K.; Drouin, A.; Lessard, J.; Spino, C. Photochemical Rearrangement of *N*-Chlorolactams: A Route to *N*-Heterocycles through Concerted Ring Contraction. *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (8), 2610–2618.
- (62) St. Georgiev, V.; Saeva, G. A.; Kinsolving, C. R. New Substituted 4-azatricyclo[4.3.1.1^{3,8}]Undecane Derivatives. *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, *23* (4), 1023–1025.

- (63) Dieter, R. K.; Sharma, R. R. A Facile Preparation of Enecarbamates. *J. Org. Chem.* **1996**, *61* (12), 4180–4184.
- (64) Hutchinson, I. S.; Matlin, S. A.; Mete, A. The Synthesis and Chemistry of 3-Diazo-Piperidin-2-One. *Tetrahedron* **2002**, *58* (16), 3137–3143.
- (65) Garnier, E. C.; Liebeskind, L. S. Organometallic Enantiomeric Scaffolding: General Access to 2-Substituted Oxa- and Azabicyclo[3.2.1]Octenes via a Brønsted Acid Catalyzed [5 + 2] Cycloaddition Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (23), 7449–7458.
- (66) Pichette, S.; Winter, D. K.; Lessard, J.; Spino, C. Converting Cycloalkanones into *N*-Heterocycles: Formal Synthesis of (–)-Gephyrotoxin 287C. *J. Org. Chem.* **2013**, *78* (24), 12532–12544.
- (67) Tellitu, I.; Urrejola, A.; Serna, S.; Moreno, I.; Herrero, M. T.; Domínguez, E.; SanMartin, R.; Correa, A. On the Phenyliodine(III)-Bis(Trifluoroacetate)-Mediated Olefin Amidohydroxylation Reaction. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2007* (3), 437–444.
- (68) Banerjee, R.; King, S. B. Synthesis of Cyclic Hydroxamic Acids through –NOH Insertion of Ketones. *Org. Lett.* **2009**, *11* (20), 4580–4583.
- (69) Vedejs, E.; Sano, H. Synthesis of *N*-Methoxy and *N*-H Aziridines from Alkenes. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33* (23), 3261–3264.
- (70) Rudchenko, V. F.; Shtamburg, V. G.; Pleshkova, A. P.; Kostyanovskii, R. G. 1,2-Rearrangement of *N*-Chloro-*N*-Alkoxyamines in Reactions with Nucleophiles. *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.* **1981**, *30* (5), 825–829.
- (71) Moriarty, R. M.; Prakash, O.; Vavilikolanu, P. R. Oxidative Cleavage of Ketoximes with Iodosobenzene Diacetate. *Synth. Commun.* **1986**, *16* (10), 1247–1253.
- (72) Hadimani, M. B.; Mukherjee, R.; Banerjee, R.; Shoman, M. E.; Aly, O. M.; King, S. B. Ring Expansions of Acyloxy Nitroso Compounds. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56* (43), 5870–5873.
- (73) Romero, A. G.; Darlington, W. H.; McMillan, M. W. Synthesis of the Selective D₂ Receptor Agonist PNU-95666E from d-Phenylalanine Using a Sequential Oxidative Cyclization Strategy. *J. Org. Chem.* **1997**, *62* (19), 6582–6587.
- (74) Berthet, M.; Cheviet, T.; Dujardin, G.; Parrot, I.; Martinez, J. Isoxazolidine: A Privileged Scaffold for Organic and Medicinal Chemistry. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (24), 15235–15283.
- (75) Kinnel, R. B.; Gehrken, H. P.; Scheuer, P. J. Palau'amine: A Cytotoxic and Immunosuppressive Hexacyclic Bisguanidine Antibiotic from the Sponge *Stylotella Agminata*. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115* (8), 3376–3377.

- (76) Kinnel, R. B.; Gehrken, H.-P.; Swali, R.; Skoropowski, G.; Scheuer, P. J. Palau'amine and Its Congeners: A Family of Bioactive Bisguanidines from the Marine Sponge *Stylotella Aurantium*. *J. Org. Chem.* **1998**, *63* (10), 3281–3286.
- (77) Lansdell, T. A.; Hewlett, N. M.; Skoumbourdis, A. P.; Fodor, M. D.; Seiple, I. B.; Su, S.; Baran, P. S.; Feldman, K. S.; Tepe, J. J. Palau'amine and Related Oroidin Alkaloids Dibromophakellin and Dibromophakellstatin Inhibit the Human 20S Proteasome. *J. Nat. Prod.* **2012**, *75* (5), 980–985.
- (78) Namba, K.; Takeuchi, K.; Kaihara, Y.; Oda, M.; Nakayama, A.; Nakayama, A.; Yoshida, M.; Tanino, K. Total Synthesis of Palau'amine. *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 8731.
- (79) Kinnel, R. B.; Gehrken, H.-P.; Scheuer, P. J.; García Grávalos, D.; Faircloth, G. T. Palau'amine: A Pharmacologically Active Compound From A Sponge. EP 0626383 A1, December 26, 2002.
- (80) Lowry, J. B.; Riggs, N. V. Coupling Constants and the Conformation of γ -Lactones. *Tetrahedron Lett.* **1964**, *5* (39), 2911–2917.
- (81) Buchanan, M. S.; Carroll, A. R.; Addepalli, R.; Avery, V. M.; Hooper, J. N. A.; Quinn, R. J. Natural Products, Stylissadines A and B, Specific Antagonists of the P2X7 Receptor, an Important Inflammatory Target. *J. Org. Chem.* **2007**, *72* (7), 2309–2317.
- (82) Kobayashi, H.; Kitamura, K.; Nagai, K.; Nakao, Y.; Fusetani, N.; van Soest, R. W. M.; Matsunaga, S. Carteramine A, an Inhibitor of Neutrophil Chemotaxis, from the Marine Sponge *Stylissa Carteri*. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48* (12), 2127–2129.
- (83) Buchanan, M. S.; Carroll, A. R.; Quinn, R. J. Revised Structure of Palau'amine. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48* (26), 4573–4574.
- (84) Grube, A.; Köck, M. Structural Assignment of Tetrabromostyloguanidine: Does the Relative Configuration of the Palau'amines Need Revision? *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46* (13), 2320–2324.
- (85) Köck, M.; Grube, A.; Seiple, I. B.; Baran, P. S. The Pursuit of Palau'amine. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46* (35), 6586–6594.
- (86) Lanman, B. A.; Overman, L. E.; Paulini, R.; White, N. S. On the Structure of Palau'amine: Evidence for the Revised Relative Configuration from Chemical Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (42), 12896–12900.
- (87) Andrade, P.; Willoughby, R.; Pomponi, S. A.; Kerr, R. G. Biosynthetic Studies of the Alkaloid, Stevensine, in a Cell Culture of the Marine Sponge *Teichaxinella Morchella*. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40* (26), 4775–4778.

- (88) Keifer, P. A.; Schwartz, R. E.; Koker, M. E. S.; Hughes, R. G.; Rittschof, D.; Rinehart, K. L. Bioactive Bromopyrrole Metabolites from the Caribbean Sponge *Agelas Conifera*. *J. Org. Chem.* **1991**, *56* (9), 2965–2975.
- (89) Baran, P. S.; O'Malley, D. P.; Zografos, A. L. Scepterin as a Potential Biosynthetic Precursor to Complex Pyrrole–Imidazole Alkaloids: The Total Synthesis of Ageliferin. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43* (20), 2674–2677.
- (90) Northrop, B. H.; O'Malley, D. P.; Zografos, A. L.; Baran, P. S.; Houk, K. N. Mechanism of the Vinylcyclobutane Rearrangement of Scepterin to Ageliferin and Nagelamide E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45* (25), 4126–4130.
- (91) Al Mourabit, A.; Potier, P. Sponge's Molecular Diversity Through the Ambivalent Reactivity of 2-Aminoimidazole: A Universal Chemical Pathway to the Oroidin-Based Pyrrole-Imidazole Alkaloids and Their Palau'amine Congeners. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *2001* (2), 237–243.
- (92) Ma, Z.; Lu, J.; Wang, X.; Chen, C. Revisiting the Kinnel–Scheuer Hypothesis for the Biosynthesis of Palau'amine. *Chem. Commun.* **2010**, *47* (1), 427–429.
- (93) Motl, O.; Paknikar, S. K. On Terpenes. CXCI. Composition of the Oil from *Cupressus Funeris* ENDL. Leaves. *Collect. Czechoslov. Chem. Commun.* **1968**, *33* (6), 1939–1942.
- (94) Chiang, C.-K.; Chang, F. C. Tetracyclic Triterpenoids from *Melia Azedarach*, L.—III. *Tetrahedron* **1973**, *29* (14), 1911–1929.
- (95) Bohlmann, F.; Abraham, W.-R. Ein Neuer Sesquiterpenalkohol Und Andere Inhaltsstoffe Aus *Doronicum Pardalianches*. *Phytochemistry* **1979**, *18* (4), 668–671.
- (96) Bohlmann, F.; Zdero, C.; Jakupovic, J.; Robinson, H.; King, R. M. Eriolanolides, Eudesmanolides and a Rearranged Sesquiterpene from *Eriophyllum* Species. *Phytochemistry* **1981**, *20* (9), 2239–2244.
- (97) Enoki, N.; Furusaki, A.; Suehiro, K.; Ishida, R.; Matsumoto, T. Epoxydictymene, a New Diterpene from the Brown Alga *Dictyota Dichotoma*. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24* (40), 4341–4342.
- (98) Jakupovic, J.; Tan, R. X.; Bohlmann, F.; Jia, Z. J.; Huneck, S. Seco- and Nor-Sesquiterpene Lactones with a New Carbon Skeleton from *Artemisia Santolinifolia*. *Phytochemistry* **1991**, *30* (6), 1941–1946.
- (99) Mossa, J. S.; Muhammad, I.; El-Feraly, F. S.; Huffer, C. D.; McPhail, D. R.; McPhail, A. T. Bisabolene and Guaiane Sesquiterpenes from *Pulicaria Glutinosa*. *Phytochemistry* **1992**, *31* (2), 575–578.

- (100) Bardón, A.; Kamiya, N.; Toyota, M.; Asakawa, Y. A 7-Nordumortenone and Other Dumortane Derivatives from the Argentine Liverwort *Dumortiera Hirsuta*. *Phytochemistry* **1999**, *51* (2), 281–287.
- (101) Tuntiwachwuttikul, P.; Boonrasri, N.; B. Bremner, J.; Taylor, W. C. Rearranged Clerodane Diterpenes from *Tinospora Baenzigeri*. *Phytochemistry* **1999**, *52* (7), 1335–1340.
- (102) Fiorentino, A.; D’Abrosca, B.; Pacifico, S.; Mastellone, C.; Piccolella, S.; Monaco, P. Isolation, Structure Elucidation, and Antioxidant Evaluation of Cydonioside A, an Unusual Terpenoid from the Fruits of *Cydonia Vulgaris*. *Chem. Biodivers.* **2007**, *4* (5), 973–979.
- (103) Wu, X.-F.; Hu, Y.-C.; Yu, S.-S.; Jiang, N.; Ma, J.; Tan, R.-X.; Li, Y.; Lv, H.-N.; Liu, J.; Ma, S.-G. Lysidicins F–H, Three New Phloroglucinols from *Lysidice Rhodostegia*. *Org. Lett.* **2010**, *12* (10), 2390–2393.
- (104) Wang, C.; Li, W.; Liu, H.; Wang, J.; Li, G.; Wang, G.; Li, Y. Five Natural Carbohydrates from the Leaves of *Sauropus Rostratus*. *Carbohydr. Res.* **2014**, *384*, 99–101.
- (105) Quasie, O.; Zhang, Y.-M.; Zhang, H.-J.; Luo, J.; Kong, L.-Y. Four New Steroid Saponins with Highly Oxidized Side Chains from the Leaves of *Vernonia Amygdalina*. *Phytochem. Lett.* **2016**, *15*, 16–20.
- (106) Lipnick, R. L. NMR Spectroscopy of Cyclopentane Derivatives. III. Methylcyclopentane. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96* (9), 2941–2948.
- (107) Constantino, M. G.; da Silva, G. V. J. Stereochemistry in Substituted Cyclopentanes: An Approach to the Analysis by Proton NMR. *Tetrahedron* **1998**, *54* (38), 11363–11374.
- (108) Kutateladze, A. G.; Kuznetsov, D. M. Triquinanes and Related Sesquiterpenes Revisited Computationally: Structure Corrections of Hirsutanols B and D, Hirsutenol E, Cucumin B, Antrodins C–E, Chondroterpenes A and H, Chondrosterins C and E, Dichrocephone A, and Pethybrene. *J. Org. Chem.* **2017**, *82* (20), 10795–10802.
- (109) Seiple, I. B.; Su, S.; Young, I. S.; Lewis, C. A.; Yamaguchi, J.; Baran, P. S. Total Synthesis of Palau’amine. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49* (6), 1095–1098.
- (110) Overman, L. E.; Rogers, B. N.; Tellew, J. E.; Trenkle, W. C. Stereocontrolled Synthesis of the Tetracyclic Core of the Bisguanidine Alkaloids Palau’amine and Styloguanidine. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119* (30), 7159–7160.
- (111) Bélanger, G.; Hong, F.-T.; Overman, L. E.; Rogers, B. N.; Tellew, J. E.; Trenkle, W. C. Stereocontrolled Synthesis of Triazacyclopenta[Cd]Pentalenes by Intramolecular 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Azomethine Imines. *J. Org. Chem.* **2002**, *67* (22), 7880–7883.

- (112) Katz, J. D.; Overman, L. E. Studies towards the Total Synthesis of Palau'amine. Formation of 4,5-Dihydropyrrole-2-Carboxylate Intermediates by Alkene–Enamide Ring-Closing Metathesis. *Tetrahedron* **2004**, *60* (43), 9559–9568.
- (113) Dilley, A. S.; Romo, D. Enantioselective Strategy to the Spirocyclic Core of Palau'amine and Related Bisguanidine Marine Alkaloids. *Org. Lett.* **2001**, *3* (10), 1535–1538.
- (114) Dransfield, P. J.; Dilley, A. S.; Wang, S.; Romo, D. A Unified Synthetic Strategy toward Oroidin-Derived Alkaloids Premised on a Biosynthetic Proposal. *Tetrahedron* **2006**, *62* (22), 5223–5247.
- (115) Garrido-Hernandez, H.; Nakadai, M.; Vimolratana, M.; Li, Q.; Doundoulakis, T.; Harran, P. G. Spirocycloisomerization of Tethered Alkylidene Glycocycamidines: Synthesis of a Base Template Common to the Palau'amine Family of Alkaloids. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44* (5), 765–769.
- (116) Li, Q.; Hurley, P.; Ding, H.; Roberts, A. G.; Akella, R.; Harran, P. G. Exploring Symmetry-Based Logic for a Synthesis of Palau'amine. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (16), 5909–5919.
- (117) Cernak, T. A.; Gleason, J. L. Density Functional Theory Guided Design of Exo-Selective Dehydroalanine Dienophiles for Application Toward the Synthesis of Palau'amine. *J. Org. Chem.* **2008**, *73* (1), 102–110.
- (118) Hudon, J.; Cernak, T. A.; Ashenhurst, J. A.; Gleason, J. L. Stable 5-Substituted Cyclopentadienes for the Diels-Alder Cycloaddition and Their Application to the Synthesis of Palau'amine. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47* (46), 8885–8888.
- (119) Chang, S.-J.; McNally, D.; Shary-Tehrany, S.; Hickey, M. J.; Boyd, R. H. Heats of Combustion and Strain Energies of Bicyclo[n.m.0]Alkanes. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92* (10), 3109–3118.
- (120) Allinger, N. L.; Tribble, M. T.; Miller, M. A.; Wertz, D. H. Conformational Analysis. LXIX. An Improved Force Field for the Calculation of the Structures and Energies of Hydrocarbons. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93* (7), 1637–1648.
- (121) Seiple, I. B.; Su, S.; Young, I. S.; Nakamura, A.; Yamaguchi, J.; Jørgensen, L.; Rodriguez, R. A.; O'Malley, D. P.; Gaich, T.; Köck, M.; et al. Enantioselective Total Syntheses of (–)-Palau'amine, (–)-Axinellamines, and (–)-Massadines. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (37), 14710–14726.
- (122) Yamaguchi, J.; Seiple, I. B.; Young, I. S.; O'Malley, D. P.; Maue, M.; Baran, P. S. Synthesis of 1,9-Dideoxy-Pre-Axinellamine. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47* (19), 3578–3580.
- (123) O'Malley, D. P.; Yamaguchi, J.; Young, I. S.; Seiple, I. B.; Baran, P. S. Total Synthesis of (±)-Axinellamines A and B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47* (19), 3581–3583.
- (124) Su, S.; Seiple, I. B.; Young, I. S.; Baran, P. S. Total Syntheses of (±)-Massadine and Massadine Chloride. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (49), 16490–16491.

- (125) Marchais, S.; Al Mourabit, A.; Ahond, A.; Poupat, C.; Potier, P. Synthesis of the Marine Carbinolamine (+/-) Longamide. Control of N-1 and C-3 Bromopyrrole Nucleophilicity. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40* (30), 5519–5522.
- (126) Zancanella, M. A.; Romo, D. Facile Synthesis of the Trans-Fused Azabicyclo[3.3.0]Octane Core of the Palau'amines and the Tricyclic Core of the Axinellamines from a Common Intermediate. *Org. Lett.* **2008**, *10* (17), 3685–3688.
- (127) Feldman, K. S.; Nuriye, A. Y.; Li, J. Extending Pummerer Reaction Chemistry: Studies in the Palau'amine Synthesis Area. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (12), 5042–5060.
- (128) Rivalti, D. Studies towards the Total Synthesis of Palau'amine: Synthesis of Trans-Fused 5,5 Azabicycles and the Phakellin Core, McGill University, 2014.
- (129) Pichette, S.; Aubert-Nicol, S.; Lessard, J.; Spino, C. Regioselective Photochemical Rearrangement of *N*-Mesyloxylactams. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012* (7), 1328–1335.
- (130) Schreiber, S. L.; Claus, R. E.; Reagan, J. Ozonolytic Cleavage of Cycloalkenes to Terminally Differentiated Products. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23* (38), 3867–3870.
- (131) Zhang, Y.; Dlugosch, M.; Jübermann, M.; Banwell, M. G.; Ward, J. S. Total Syntheses of the Resorcylic Acid Lactone Neocosmosin A and Its Enantiomer. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (9), 4828–4833.
- (132) Fujita, M.; Oishi, H.; Hiyama, T. Reduction of Oximes with Hydrosilane/H⁺ Reagent. *Chem. Lett.* **1986**, *15* (5), 837–838.
- (133) Wehn, P. M.; Du Bois, J. A Stereoselective Synthesis of the Bromopyrrole Natural Product (–)-Agelastatin A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48* (21), 3802–3805.
- (134) Wang, S.; Romo, D. Enantioselective Synthesis of (+)-Monobromophakellin and (+)-Phakellin: A Concise Phakellin Annulation Strategy Applicable to Palau'amine. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47* (7), 1284–1286.
- (135) Tsuzaki, S.; Usui, S.; Oishi, H.; Yasushima, D.; Fukuyasu, T.; Oishi, T.; Sato, T.; Chida, N. Total Synthesis of Sphingofungin F by Orthoamide-Type Overman Rearrangement of an Unsaturated Ester. *Org. Lett.* **2015**, *17* (7), 1704–1707.
- (136) Payette, J. N.; Yamamoto, H. Nitrosobenzene-Mediated C–C Bond Cleavage Reactions and Spectral Observation of an Oxazetidin-4-One Ring System. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (37), 12276–12278.
- (137) Barton, D. H. R.; O'Brien, R. E.; Sternhell, S. A New Reaction of Hydrazones. *J. Chem. Soc.* **1962**, *0*, 470–476.

- (138) Lu, H.; Hu, Y.; Jiang, H.; Wojtas, L.; Zhang, X. P. Stereoselective Radical Amination of Electron-Deficient C(sp³)-H Bonds by Co(II)-Based Metalloradical Catalysis: Direct Synthesis of α -Amino Acid Derivatives via α -C-H Amination. *Org. Lett.* **2012**, *14* (19), 5158–5161.
- (139) Kofron, W. G.; Baclawski, L. M. A Convenient Method for Estimation of Alkylolithium Concentrations. *J. Org. Chem.* **1976**, *41* (10), 1879–1880.
- (140) Molander, G. A.; Harris, C. R. Sequenced Reactions with Samarium(II) Iodide. Tandem Intramolecular Nucleophilic Acyl Substitution/Intramolecular Barbier Cyclizations. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117* (13), 3705–3716.
- (141) Petersen, T. B.; Khan, R.; Olofsson, B. Metal-Free Synthesis of Aryl Esters from Carboxylic Acids and Diaryliodonium Salts. *Org. Lett.* **2011**, *13* (13), 3462–3465.
- (142) Merritt, E. A.; Carneiro, V. M. T.; Silva, L. F.; Olofsson, B. Facile Synthesis of Koser's Reagent and Derivatives from Iodine or Aryl Iodides. *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (21), 7416–7419.
- (143) Zagulyaeva, A. A.; Yusubov, M. S.; Zhdankin, V. V. A General and Convenient Preparation of [Bis(Trifluoroacetoxy)Iodo]Perfluoroalkanes and [Bis(Trifluoroacetoxy)Iodo]Arenes by Oxidation of Organic Iodides Using Oxone and Trifluoroacetic Acid. *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (6), 2119–2122.
- (144) Williams, G. D.; Pike, R. A.; Wade, C. E.; Wills, M. A One-Pot Process for the Enantioselective Synthesis of Amines via Reductive Amination under Transfer Hydrogenation Conditions. *Org. Lett.* **2003**, *5* (22), 4227–4230.
- (145) Ahn, Y.; Cardenas, G. I.; Yang, J.; Romo, D. Studies toward Gymnodimine: Development of a Single-Pot Hua Reaction for the Synthesis of Highly Hindered Cyclic Imines. *Org. Lett.* **2001**, *3* (5), 751–754.
- (146) Behenna, D. C.; Liu, Y.; Yurino, T.; Kim, J.; White, D. E.; Virgil, S. C.; Stoltz, B. M. Enantioselective Construction of Quaternary *N*-Heterocycles by Palladium-Catalysed Decarboxylative Allylic Alkylation of Lactams. *Nat. Chem.* **2012**, *4* (2), 130–133.
- (147) Drouin, A.; Lessard, J. Ring Contraction of *N*-Chlorolactams, a Novel Rearrangement. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47* (25), 4285–4288.
- (148) Katagiri, N.; Ito, Y.; Shiraishi, T.; Maruyama, T.; Sato, Y.; Kaneko, C. Deamination of 9-(Hydroxymethylated Cycloalkyl)-9H-Adenines (Carbocyclic Adenine Nucleosides) by Adenosine Deaminase: Effect of High-Pressure Upon Deamination Rate and Enantioselectivity. *Nucleosides Nucleotides* **1996**, *15* (1–3), 631–647.

- (149) Hammer, C. F.; Chandrasegaran, S. Determination of 3JHF and 4JHF Karplus Relationships for the .Vphi. and .Psi. Angles of Peptides Using *N*-Fluoroamides as Models. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106* (6), 1543–1552.
- (150) Imbroisi, D. de O.; Simpkins, N. S. A Diels–Alder Approach to Functionalized Cis-Hydroisoquinolines. Attempts to Prepare a Tricyclic Core Unit of Manzamine A. *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1991**, 0 (8), 1815–1823.
- (151) Cossy, J.; Mirguet, O.; Pardo, D. G.; Desmurs, J.-R. Diastereoselective Conjugate Addition of Organocuprates to Chiral Racemic Olefinic Amido Esters. Formal Total Synthesis of Paroxetine. *New J. Chem.* **2003**, 27 (3), 475–482.
- (152) Campaña, A. G.; Estévez, R. E.; Fuentes, N.; Robles, R.; Cuerva, J. M.; Buñuel, E.; Cárdenas, D.; Oltra, J. E. Unprecedented Hydrogen Transfer from Water to Alkenes and Alkynes Mediated by TiIII and Late Transition Metals. *Org. Lett.* **2007**, 9 (11), 2195–2198.
- (153) Goldstein, H.; Grampoloff, A. V. Sur l'acide 5-nitro-2-iodo-benzoïque. *Helv. Chim. Acta* **1930**, *13* (3), 310–314.
- (154) Subramanian, V.; Batchu, V. R.; Barange, D.; Pal, M. Synthesis of Isocoumarins via Pd/C-Mediated Reactions of *o*-Iodobenzoic Acid with Terminal Alkynes. *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (12), 4778–4783.
- (155) Richardson, R. D.; Zayed, J. M.; Altermann, S.; Smith, D.; Wirth, T. Tetrafluoro-IBA and-IBX: Hypervalent Iodine Reagents. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46* (34), 6529–6532.
- (156) Giuseppone, N.; Schmitt, J.-L.; Schwartz, E.; Lehn, J.-M. Scandium(III) Catalysis of Transimination Reactions. Independent and Constitutionally Coupled Reversible Processes. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (15), 5528–5539.
- (157) Ribeiro, D. S.; Olivato, P. R.; Rittner, R. Axial/Equatorial Populations in α -Hetero-Substituted Cyclohexanone Oximes and *O*-Methyl Oximes. *Magn. Reson. Chem.* **2000**, *38* (8), 627–638.
- (158) Wilson, R. M.; Jen, W. S.; MacMillan, D. W. C. Enantioselective Organocatalytic Intramolecular Diels–Alder Reactions. The Asymmetric Synthesis of Solanapyrone D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (33), 11616–11617.
- (159) Miranda, J. A.; Wade, C. J.; Little, R. D. Indirect Electroreductive Cyclization and Electrohydrocyclization Using Catalytic Reduced Nickel(II) Salen. *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (20), 8017–8026.
- (160) López, S.; Fernández-Trillo, F.; Castedo, L.; Saá, C. Synthesis of Callyberynes A and B, Polyacetylenic Hydrocarbons from Marine Sponges. *Org. Lett.* **2003**, 5 (20), 3725–3728.

- (161) Abel, P. Alkylation énantiosélective d'acides hydroxamiques cycliques & Synthèse de monomères bis(acide sulfonique), vers la création d'une membrane échangeuse de protons & Réarrangement sigmatropique des azotures allyliques, vers la conception d'interrupteurs moléculaires. Mémoire de maîtrise, Université de Sherbrooke: Sherbrooke, 2017.
- (162) Schäfer, G.; Bode, J. W. Friedel–Crafts Benzylation of Activated and Deactivated Arenes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50* (46), 10913–10916.
- (163) Hoffmann, J.; Kzmaier, U. A Straightforward Approach towards Cyclic Photoactivatable Tubulysin Derivatives. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53* (42), 11356–11360.
- (164) Mszar, N. W.; Haeffner, F.; Hoveyda, A. H. NHC–Cu-Catalyzed Addition of Propargylboron Reagents to Phosphinoylimines. Enantioselective Synthesis of Trimethylsilyl-Substituted Homoallenylamides and Application to the Synthesis of S-(–)-Cyclooroidin. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (9), 3362–3365.

ANNEXE 1 : PARTIE EXPÉRIMENTALE

General Remarks

All water-sensitive reactions were run under argon atmosphere in flame- or oven-dried glassware. Anhydrous solvents and some reagents were distilled from CaH₂ (DCM, pyridine, Et₃N), washed with water, then distilled from CaH₂ (CHCl₃), distilled from sodium/benzophenone ketyl (THF, Et₂O), distilled from CaSO₄ (isobutyraldehyde, acrolein), dried with CaSO₄ then fractionally distilled (MeOH) or simply distilled neat (BF₃•OEt₂) prior to use. All other reagents from commercial sources were used without purification. The concentration of *n*-butyllithium solutions were determined by titration according to a reported procedure.¹³⁹

All flash chromatographies were run on columns of silica gel (40-63 μm, Silicycle). All reactions were monitored either by NMR spectroscopy or thin layer chromatography on silica gel coated glass plates (250 μm, with F-254 indicator) and compounds were revealed under UV or by staining with solutions of phosphomolybdic acid, potassium permanganate, ninhydrin, vanillin, ammonium molybdate FeCl₃ or bromocresol green followed by heating.

All NMR spectra were recorded on a Bruker AC300, Bruker AV300 or Varian AS400 spectrometer, from samples dissolved in CDCl₃. Chemical shifts are reported in ppm relative to the residual undeuterated solvent (7.26 ppm for ¹H, 77.16 ppm for ¹³C). Infrared spectra were taken on an ABB Bomem MB series spectrometer, neat on a monolithic diamond lens, or from a CHCl₃ solution in a NaCl cell. Mass spectra were recorded by René Gagnon and Philippe Venne on a Maxis ESI-Q-TOF.

General procedures

Hydrogenolysis/hydrogenation

A solution of the benzylated hydroxamic acid in EtOH (0.1 M) was sparged with argon for a few minutes. A catalytic amount of Pd/C (10 %) was then added and H₂ was bubbled through the reaction mixture for several seconds. The solution was stirred under an atmosphere of H₂ until completion of the reaction, then was sparged with argon again for several minutes, filtered over Celite[®] and concentrated under reduced pressure.

N-triflyloxylactam rearrangement

The cyclic hydroxamic acid was dissolved in dichloromethane (0.15 M) and cooled to 0 °C. Base (1.50 equiv) was added followed by the addition of freshly distilled triflic anhydride (1.20 equiv). After 5 min (monitored by TLC) the volatiles were removed under reduced pressure. MeOH (0.15 M) and base (2.00 equiv) were successively added, and the solution was stirred at reflux temperature for 30 min. The reaction mixture was then allowed to cool to r.t. and was concentrated under reduced pressure.

Boc deprotection

Boc-protected compound was dissolved in DCM (0.6 M). Then was added an equal volume of TFA dropwise. The solution was stirred at r.t. until completion, then it was diluted with toluene and evaporated under reduced pressure. To the residue was added NaOH (1N, 10 mL), and that solution was then extracted with Et₂O five times, then the organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and evaporated.

Iodine(III) promoted lactam rearrangement

In an oven dried sealable flask, the lactam was dissolved in a mixture of ACN and MeOH (9:1; 0.1 M). 4-NO₂C₆H₄I(OCOCF₃)₂ **2.53** (1.50 equiv) and BF₃•OEt₂ (30 mol%) were added to the mixture, then the flask was sealed and heated to 100 °C (bath temperature). After the reaction was complete as shown by NMR monitoring, the mixture was cooled back down to r.t., quenched by successive addition of a saturated aqueous solution of NaHCO₃ and 10% aqueous Na₂S₂O₃, then the aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The organics were combined, dried with anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo.

Lactam bis-alkylation

To a 0.5 M solution of LiHMDS (2.75 equiv) cooled to -78 °C was added dropwise a 0.75 M solution of protected lactam in THF. This solution was stirred for 1 h while slowly warming to r.t., then cooled back down to -78 °C. Alkyl halide (5.00 equiv) was then added dropwise and the solution was left to stir while warming up slowly to r.t. until completion. A saturated aqueous solution of NH₄Cl was added to the reaction mixture, then the THF was removed under reduced pressure. The resulting suspension was diluted in more water, then extracted with EtOAc three times. The organic layers were combined, dried with anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

Oxime condensation

Aldehyde was dissolved in MeOH and water (1:2; 0.5 M). Were then added AcONa (5.50 equiv) and BnONH₂•HCl (1.00 equiv), and the solution was stirred at r.t. until completion. The mixture was extracted with DCM (3 times), the organic layers were combined, dried with MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo.

Mesylation

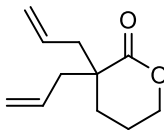
Et₃N (1.20 equiv), a catalytic amount of DMAP, and MsCl (1.20 equiv) were successively added to a solution of hydroxamic acid in DCM (0.1 M). The solution was stirred at room temperature until completion of the reaction, then HCl (0.5 N) was added and the mixture was extracted with DCM (3 times). The organic layers were combined, dried with MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

Photochemical rearrangement

The mesylate was dissolved in MeOH (0.015 M), transferred to a quartz photochemical cell and cooled to -78 °C. The solution was irradiated at 254 nm under argon bubbling until completion of the reaction, then warmed up to r.t. and transferred into a round bottom flask with MeOH (40 mL). Et₃N (1.10 equiv) was added and the solution was stirred for 15 min, then MeOH was removed under reduced pressure. Water (25 mL) was added to the residue and extracted with DCM (3 times). The organics were combined, dried with MgSO₄, filtered and evaporated.

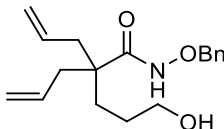
Procedures

3,3-diallyltetrahydro-2*H*-pyran-2-one (1.5)



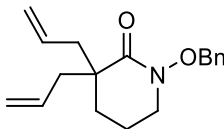
To a 1.0 M solution of LiHMDS (12.5 mL, 12.5 mmol) cooled to -78 °C was added dropwise δ -valerolactone (0.46 mL, 4.99 mmol) as a solution in THF (15 mL). This solution was stirred for 30 min. Allyl bromide (2.16 mL, 25.0 mmol) was then added dropwise as a solution in THF (13 mL) and the reaction mixture was left to stir while warming up slowly to r.t. for 3 h. A 1 N solution of HCl was added to the reaction mixture, then the THF was removed under reduced pressure. The resulting suspension was diluted in more water, then extracted with DCM (3 \times 25 mL). The organic layers were combined, dried with anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material (960 mg, quant.) was used without further purification in the next step. Characterization matches the data previously reported in the literature.¹⁴⁰

2-allyl-*N*-(benzyloxy)-2-(3-hydroxypropyl)pent-4-enamide (1.6)

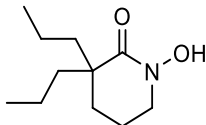


Synthesized from **1.5** according to a known literature procedure.¹¹ Characterization matches the reported data.

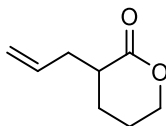
3,3-diallyl-1-(benzyloxy)piperidin-2-one (1.7)



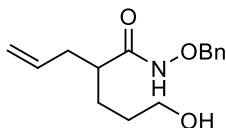
DIAD (1.55 mL, 7.49 mmol) and PPh₃ (1.96 g, 7.49 mmol) were dissolved in DCM (25 mL) and stirred for 30 min. Alcohol **1.6** (1.11 g, 4.99 mmol) was then added as a solution in DCM (5 mL) and the reaction mixture was stirred for 18 h. The solution was evaporated, and the residue was purified by column chromatography (7 % acetone/Hex) to afford 871 mg (61 %) of title material as a yellowish oil. Characterization matches the data previously reported in the literature.¹¹

1-hydroxy-3,3-dipropylpiperidin-2-one (1.8)

Synthesized from **1.7** according to a known literature procedure.¹¹ Characterization matches the reported data.

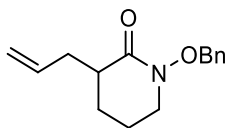
3-allyltetrahydro-2H-pyran-2-one (1.9)

δ -Valerolactone (0.46 mL, 4.99 mmol) was dissolved in THF (55 mL) and cooled to -78 °C. A 1 M solution of LiHMDS (5.49 mL, 5.49 mmol) and DMPU (1.87 mL, 15.5 mmol) were then added and the solution was stirred for 30 min. Allyl bromide (0.46 mL, 5.24 mmol) was added and the reaction was stirred while left to warm up to r.t. for 18 h. A saturated aqueous solution of NH₄Cl (50 mL) was added to the reaction mixture, then the THF was removed under reduced pressure. The resulting suspension was diluted in more water, then extracted with EtOAc (3 \times 50 mL). The organic layers were combined, dried with anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (15 % EtOAc/Hex) to give 519 mg (74 %) of desired material as a yellowish oil. Characterization matches the data previously reported in the literature.¹⁴⁰

***N*-(benzyloxy)-2-(3-hydroxypropyl)pent-4-enamide (1.10)**

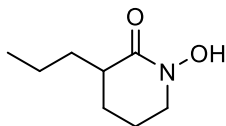
To a solution of BnONH₂•HCl (12.32 g, 77.2 mmol) in THF (240 mL) cooled to 0 °C was added a 2.0 M solution of AlMe₃ in PhMe (38.6 mL, 77.19 mmol). The solution was stirred at 0 °C for 30 min, before adding lactone **1.9** (3.61 g, 25.7 mmol) as a solution in THF (10 mL). The mixture was left to warm up to r.t. and stirred for 18 h. The reaction mixture was then cooled back down to -10 °C and the reactants were quenched by very slow addition of HCl (1 N) until no more gas evolution was observed. THF was evaporated under reduced pressure, the residue was diluted with water, then extracted with DCM (3 \times 200 mL). The organics were combined, dried with MgSO₄, filtered and concentrated. The reaction was assumed quantitative, and the crude product was carried directly into the next step without further purification.

3-allyl-1-(benzyloxy)piperidin-2-one (**1.11**)



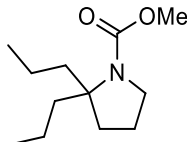
DIAD (8.00 mL, 38.6 mmol) and PPh₃ (10.1 g, 38.6 mmol) were dissolved in DCM (155 mL) and stirred for 30 min. The crude alcohol **1.10** (6.78 g, 25.8 mmol) was then added and the reaction mixture was stirred for 18 h. The solution was evaporated, and the residue was purified by column chromatography (3 %, then 7 % acetone/Hex) to afford 4.55 g (73 %) of title material as a yellowish solid. Characterization matches the data previously reported in the literature.¹¹

1-hydroxy-3-propylpiperidin-2-one (**1.12**)



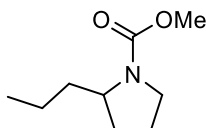
Synthesized from **1.11** according to a known literature procedure.¹¹ Characterization matches the reported data.

methyl 2,2-dipropylpyrrolidine-1-carboxylate (**1.16**)



Synthesized from **1.8** according to the *N*-triflyloxylactam rearrangement general procedure on a 0.5 mmol scale. The crude material was purified by flash chromatography (5 % EtOAc/Hex) to yield title compound as a white solid in 82 % yield when using Et₃N as base and 14 % when using DBU as base. Characterization matches the data previously reported in the literature.⁶¹ (*Note: this compound was also made using the iodine(III) promoted lactam rearrangement general procedure; see page 127*)

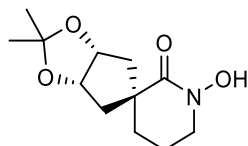
methyl 2-propylpyrrolidine-1-carboxylate (**1.17**)



Synthesized from **1.12** according to the *N*-triflyloxylactam rearrangement general procedure on a 0.64 mmol scale. The crude material was purified by flash chromatography (15 % EtOAc/Hex) to yield

title compound as a white solid in 39 % yield when using Et₃N as base and 51 % when using DBU as base. Characterization matches the data previously reported in the literature.⁶¹ (*Note: this compound was also made using the iodine(III) promoted lactam rearrangement general procedure; see page 142*)

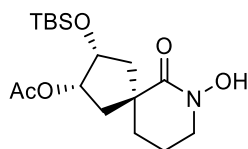
meso-(3a*R*,3's,6a*S*)-1'-Hydroxy-2,2-dimethylspiro[cyclopenta[*d*][1,3]-dioxolane-5,3'-piperidin]-2'-one (1.23)



Synthesized from **1.30** according to the hydrogenolysis/hydrogenation general procedure on a 2.50 mmol scale with a reaction time of 4.5 h. Title compound was obtained (95 %) as an orangish solid and was used without further purification.

m.p.: 146-149 °C. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.82-4.78 (m, 2H), 3.63 (t, 2H, *J* = 6.1 Hz), 2.36 (dd, 2H, *J* = 14.7, 6.1 Hz), 2.09-2.05 (m, 2H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.94 (d, 2H, *J* = 14.7 Hz), 1.49 (s, 3H), 1.30 (s, 3H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 168.4 (s), 81.4 (d), 50.0 (s), 48.6 (t), 42.2 (t), 32.8 (t), 26.2 (q), 24.0 (s), 23.5 (q), 19.7 (t). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 3275 (br), 2978, 2940, 1610, 1128. **HRMS** calculated for [C₁₂H₁₉NO₄+Na]⁺: 264.1206, found: 264.1211.

rac-(2*S*,3*R*,5*S*)-3-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-7-hydroxy-6-oxo-7-azaspiro-[4.5]decan-2-yl acetate (1.24)

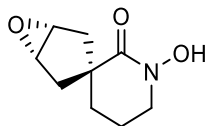


Synthesized from **1.32** according to the hydrogenolysis/hydrogenation general procedure on a 2.13 mmol scale with a reaction time of 1 h. Title compound was obtained (93 %) as an orangish oil and was used without further purification.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.17 (ddd, 1H, *J* = 6.3, 6.3, 4.0 Hz), 4.43 (ddd, 1H, *J* = 5.6, 5.6, 4.0 Hz), 3.65-3.58 (m, 2H), 2.43 (dd, 1H, *J* = 13.6, 6.3 Hz), 2.33 (dd, 1H, *J* = 13.4, 5.6 Hz), 2.05 (s, 3H), 1.97-1.91 (m, 4H), 1.76 (dd, 1H, *J* = 13.6, 6.3 Hz), 1.64 (dd, 1H, *J* = 13.4, 5.6 Hz), 0.87 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.03 (s, 3H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 170.9 (s), 170.2 (s), 76.1 (d), 72.9 (d), 49.8 (t), 45.2 (s), 43.5 (t), 39.9 (t), 36.3 (t), 25.7 (q), 21.1 (q), 19.9 (t), 18.0 (s), -5.1 (q), -5.1 (q). **IR** (CHCl₃) ν

(cm⁻¹) 3281 (br), 2978, 1729, 1610, 1256, 1046. **HRMS** calculated for [C₁₇H₃₁NO₅Si+Na]⁺: 380.1864, found: 380.1866.

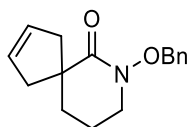
***meso*-(1*R*,3*s*,5*S*)-1'-Hydroxy-6-oxaspiro[bicyclo[3.1.0]hexane-3,3'-piperidin]-2'-one (1.25)**



Synthesized from **1.33** according to a slightly modified hydrogenolysis/hydrogenation general procedure on a 3.39 mmol scale with a reaction time of 3.5 h. The procedure was modified as follows: Pd(OH)₂/C was used instead of Pd/C. Title compound was obtained (95 %) as an orangish gum and was used without further purification.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.60 (t, 2H, *J* = 5.8 Hz), 3.60 (s, 2H), 2.42 (d, 2H, *J* = 14.5 Hz), 1.98 (d, 2H, *J* = 14.5 Hz), 1.93-1.82 (m, 4H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 169.3 (s), 58.4 (d), 49.7 (t), 46.6 (s), 38.7 (t), 36.1 (t), 19.1 (t). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 3294, 2978, 1607, 1266. **HRMS** calculated for [C₉H₁₃NO₃+Na]⁺: 206.0788, found: 206.0788.

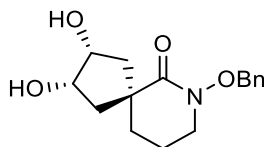
7-(Benzyloxy)-7-azaspiro[4.5]dec-2-en-6-one (1.26)



To a solution of diallyl compound **1.9** (10.6 g, 37.2 mmol) in toluene (745 mL) was added Grubbs first generation catalyst (922 mg, 1.12 mmol) and titanium(IV) isopropoxide (3.30 mL, 11.2 mmol). The mixture was stirred at r.t. for 18 h, after which time the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (20 %, then 30 % EtOAc/Hex) to give 8.89 g (93 %) of desired material as a brownish waxy solid.

m.p.: 40-43 °C. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.46-7.43 (m, 2H), 7.40-7.35 (m, 3H), 5.61 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 3.39 (t, 2H, *J* = 6.1 Hz), 3.02 (d, 2H, *J* = 14.2 Hz), 2.24 (d, 2H, *J* = 14.2), 1.83-1.75 (m, 2H), 1.70-1.66 (m, 2H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 173.5 (s), 135.5 (s), 129.7 (d), 128.6 (d), 128.3 (d), 128.0 (d), 75.4 (t), 51.1 (t), 49.2 (s), 45.5 (t), 34.7 (t), 20.4 (t). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 3059, 2978, 1657. **HRMS** calculated for [C₁₆H₁₉NO₂+Na]⁺: 280.1308, found: 280.1301.

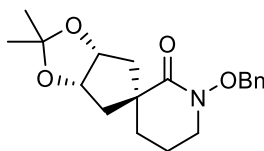
***meso*-(2*R*,3*S*,5*s*)-7-(Benzyloxy)-2,3-dihydroxy-7-azaspiro[4.5]decan-6-one (1.29)**



To a solution of AD-mix β (10.9 g) in a mixture of *t*-BuOH (40 mL) and water (40 mL) cooled to 0 °C was added alkene **1.26** (2.00 g, 7.77 mmol). The mixture was left to warm up to r.t. and stirred for 48 h. Na₂SO₃ (11.7 g) was then added, and the mixture was stirred for 1 h. Water (100 mL) was then added, and the mixture was extracted with EtOAc (3 \times 100 mL). The organic extracts were combined, washed with brine (2 \times 100 mL), dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to yield 2.26 g (quant.) of title compound as viscous colorless oil. The stereochemistry of the product was determined by NOESY (see Annexe 2).

m.p.: °C. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.42-7.38 (m, 2H), 7.38-7.33 (m, 3H), 4.90 (s, 2H), 4.33-4.29 (m, 2H), 3.34 (t, 2H, *J* = 6.1 Hz), 2.86 (s 2H), 2.34 (dd, 2H, *J* = 13.6, 6.5 Hz), 1.84-1.81 (m, 2H), 1.78-1.72 (m, 2H), 1.65 (dd, 2H, *J* = 13.6, 5.2 Hz). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 174.0 (s), 135.1 (s), 129.6 (d), 128.8 (d), 128.4 (d), 75.4 (t), 73.8 (d), 50.9 (t), 47.5 (s), 42.8 (t), 36.4 (t), 20.6 (t). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 3438 (br), 3059, 2978, 1641, 1043. **HRMS** calculated for [C₁₆H₂₁NO₄+Na]⁺: 314.1363, found: 314.1366.

***meso*-(3*aR*,3'*s*,6*aS*)-1'-(Benzyloxy)-2,2-dimethylspiro[cyclopenta[*d*][1,3]dioxolane-5,3'-piperidin]-2'-one (1.30)**

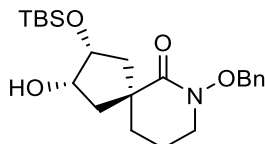


To a solution of diol **1.29** (1.00 g, 3.43 mmol) and 2,2-dimethoxypropane (9.25 mL, 75.5 mmol) in acetone (35 mL) was added a catalytic amount of TsOH. The reaction mixture was stirred at r.t. for 2.5 h, and then were added saturated aqueous NaHCO₃ (25 mL) and water (50 mL). The mixture was extracted with EtOAc (3 \times 75 mL). The organic extracts were combined, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and then evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (50 % EtOAc/Hex) to afford 830 mg (73 %) of desired material as a white solid.

m.p.: 88-90 °C. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.43-7.33 (m, 5H), 4.93 (s, 2H), 4.84-4.78 (m, 2H), 3.33 (t, 2H, *J* = 6.1 Hz), 2.40 (ddd, 2H, *J* = 14.5, 4.7, 1.6 Hz), 1.94-1.90 (m, 2H), 1.86 (d, 2H, *J* = 14.5 Hz), 1.80-1.72 (m, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.30 (s, 3H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 171.6 (s),

135.1 (s), 129.5 (d), 128.5 (d), 128.2 (d), 81.2 (d), 77.6 (s), 75.0 (t), 52.0 (s), 50.6 (t), 42.5 (t), 32.9 (t), 26.3 (q), 23.5 (q), 20.4 (t). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 3047, 2981, 1641, 1050. **HRMS** calculated for [C₁₉H₂₅NO₄+Na]⁺: 354.1676, found: 354.1679.

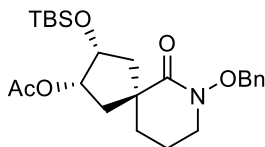
***rac*-(2*R*,3*S*,5*S*)-7-(Benzyloxy)-2-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-3-hydroxy-7-azaspiro[4.5]decan-6-one (1.31)**



A solution of diol **1.29** (1.11 g, 3.81 mmol) in THF (20 mL) was cooled down to 0 °C. Sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 160 mg, 4.00 mmol) was added, and the solution was stirred at 0 °C for 15 min, then at r.t. for 15 min. Then, *t*-butyldimethylsilyl chloride (633 mg, 4.20 mmol) was added, and the reaction mixture was stirred at r.t. for 18 h. Saturated aqueous ammonium chloride (20 mL) and water (20 mL) were then added. The aqueous phase was extracted with DCM (3 × 50 mL); the organic extracts were combined, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (30 % EtOAc/Hex) to afford 1.30 g (84 %) of desired material as a colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.44-7.40 (m, 2H), 7.38-7.35 (m, 3H), 4.96-4.89 (AB quartet, 2H), 4.40 (ddd, 1H, *J* = 7.5, 7.5, 4.2 Hz), 4.13-4.09 (m, 1H), 3.42-3.29 (m, 2H), 2.54 (br s, 1H), 2.32 (ddd, 2H, *J* = 13.8, 7.5, 5.4 Hz), 1.85-1.71 (m, 4H), 1.67 (dd, 1H, *J* = 13.8, 3.3 Hz), 1.56 (dd, 1H, *J* = 13.8, 7.6 Hz), 0.91 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.10 (s, 3H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 173.7 (s), 135.3 (s), 129.6 (d), 128.7 (d), 128.4 (d), 75.3 (t), 75.0 (d), 73.9 (d), 50.9 (t), 47.7 (s), 43.6 (t), 42.4 (t), 36.6 (t), 25.8 (q), 20.6 (t), 18.0 (s), -4.6 (q), -5.0 (q). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 3050, 2956, 1641, 1256, 1100. **HRMS** calculated for [C₂₂H₃₅NO₄Si+H]⁺: 406.2408, found: 406.2413.

***rac*-(2*S*,3*R*,5*S*)-7-(Benzyloxy)-3-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-6-oxo-7-azaspiro[4.5]decan-2-yl acetate (1.32)**

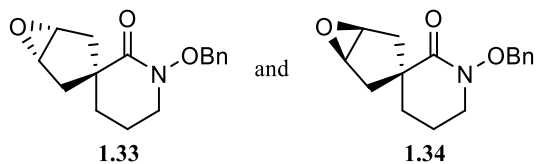


Monoprotected diol **1.31** (1.30 g, 3.21 mmol) was dissolved in DCM (16 mL) and cooled down to 0 °C. Et₃N (1.12 mL, 8.01 mmol), acetic anhydride (0.61 mL, 6.42 mmol), and a catalytic amount of DMAP

were then successively added, and the reaction mixture was stirred for 2 h while being left to slowly warm up to r.t. Aqueous saturated NH_4Cl (15 mL) and water (15 mL) were then added, and the mixture was extracted with DCM (3×50 mL). The organic extracts were combined, washed with aqueous saturated K_2CO_3 (50 mL), dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to yield 1.44 g of title compound (quant.) as colorless oil.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.44-7.40 (m, 2H), 7.38-7.35 (m, 3H), 5.18 (ddd, 1H, $J = 6.0, 6.0, 4.1$ Hz), 4.93 (s, 2H), 4.45 (ddd, 1H, $J = 6.0, 6.0, 4.1$ Hz), 3.42-3.30 (m, 2H), 2.46 (dd, 1H, $J = 13.6, 6.0$ Hz), 2.36 (dd, 1H, $J = 13.3, 6.0$ Hz), 2.05 (s, 3H), 1.85-1.74 (m, 4H), 1.70 (dd, 1H, $J = 13.6, 6.0$ Hz), 1.59 (dd, 1H, $J = 13.3, 6.0$ Hz), 0.87 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.04 (s, 3H). **^{13}C NMR** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 173.2 (s), 170.1 (s), 135.2 (s), 129.5 (d), 128.6 (d), 128.3 (d), 76.1 (d), 75.2 (t), 73.0 (d), 50.8 (t), 46.7 (s), 43.7 (t), 40.0 (t), 36.4 (t), 25.7 (q), 21.1 (q), 20.5 (t), 18.0 (s), -5.0 (q), -5.1 (q). **IR** (CHCl_3) ν (cm^{-1}) 3040, 2953, 1726, 1657, 1262, 1125. **HRMS** calculated for $[\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{NO}_5\text{Si}+\text{H}]^+$: 448.2514, found: 448.2518.

***meso*-(1*R*,3*s*,5*S*)-1'-(Benzyloxy)-6-oxaspiro[bicyclo[3.1.0]-hexane-3,3'-piperidin]-2'-one (1.33) and *meso*-(1*R*,3*r*,5*S*)-1'-(benzyloxy)-6-oxaspiro[bicyclo[3.1.0]hexane-3,3'-piperidin]-2'-one (1.34)**



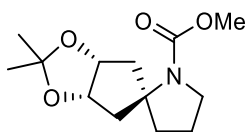
Alkene **1.26** (100 mg, 0.39 mmol), methyltrioxorhenium (Re 71-76%, 0.3 mg, 0.0008 mmol) and pyrazole (2.7 mg, 0.04 mmol) were dissolved in DCM (0.2 mL). A 30% aqueous H_2O_2 solution (0.09 mL, 0.78 mmol) was then added, and the biphasic mixture was stirred vigorously at r.t. for 4 h. EtOAc (10 mL) was added, and the organic layer was washed sequentially with a 10% aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution (2×5 mL), saturated aqueous NH_4Cl (5 mL) and saturated aqueous NaHCO_3 (5 mL). The organic layer was then dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product contained a 7:1 mixture of epoxides **1.33** and **1.34**, and was purified by column chromatography (40 % EtOAc/Hex, then 100% EtOAc) to afford 83 mg (78 %) of the desired material **1.33** as a colorless oil. The stereochemistry of the product was determined by NOESY (see Annexe 2). The undesired epoxide **1.34** was not isolated in this reaction, but was synthesized by treatment of alkene **1.26** with *m*-CPBA for characterization purposes.

Epoxide 1.33: **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.43-7.34 (m, 5H), 4.93 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.35-3.30 (m, 2H), 2.45 (d, 2H, $J = 14.5$ Hz), 1.94 (d, 2H, $J = 14.5$ Hz), 1.73-1.71 (m, 4H). **^{13}C NMR** (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 172.0 (s), 135.1 (s), 129.6 (d), 128.7 (d), 128.4 (d), 75.3 (t), 58.5 (d), 50.7 (t), 48.2

(s), 39.0 (t), 36.3 (t), 19.7 (t). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 3047, 2978, 1641, 1253. **HRMS** calculated for [C₁₆H₁₉NO₃+Na]⁺: 296.1257, found: 296.1258.

Epoxide 1.34: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.45-7.32 (m, 5H), 4.89 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.36 (t, 2H, *J* = 6.2 Hz), 2.59 (d, 2H, 14.7 Hz), 1.83-1.69 (m, 6H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 173.7 (s), 135.4 (s), 129.3 (d), 128.2 (d), 128.0 (d), 75.1 (t), 57.8 (d), 51.5 (t), 50.2 (s), 39.6 (t), 36.6 (t), 20.2 (t). **HRMS** calculated for [C₁₆H₁₉NO₃+Na]⁺: 296.1257, found: 296.1252.

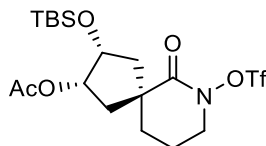
***meso*-(2'*s*,3*aR*,6*aS*)-Methyl 2,2-dimethylspiro[cyclopenta[*d*][1,3]-dioxolane-5,2'-pyrrolidine]-1'-carboxylate (1.35)**



Synthesized from **1.23** according to the *N*-triflyloxylactam rearrangement general procedure on a 0.41 mmol scale. The crude material was purified by flash chromatography (10 % EtOAc/Hex) to yield title compound as a white solid in 77 % yield when using Et₃N as base and 33 % when using DBU as base.

m.p.: 66-69 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.72 (d, 2H, *J* = 4.8 Hz), 3.63 (s, 3H), 3.34 (t, 2H, *J* = 6.7 Hz), 2.82 (dd, 2H, *J* = 14.2, 4.8 Hz), 2.14 (t, 2H, *J* = 6.7 Hz), 1.75 (quint, 2H, *J* = 6.7 Hz), 1.69 (d, 2H, *J* = 14.2 Hz), 1.49 (s, 3H), 1.29 (s, 3H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 154.1 (s), 108.8 (s), 79.7 (d), 69.7 (s), 51.5 (q), 47.0 (t), 40.7 (t), 40.3 (t), 25.9 (q), 23.4 (q), 22.8 (t). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 2981, 1691, 1378, 1115. **HRMS** calculated for [C₁₃H₂₁NO₄ + Na]⁺: 278.1363, found: 278.1366.

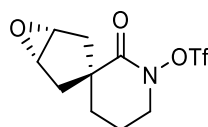
***rac*-(2*S*,3*R*,5*S*)-3-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-6-oxo-7-(trifluoromethylsulfonyloxy)-7-azaspiro[4.5]decan-2-yl acetate (1.36)**



The cyclic hydroxamic acid **1.24** (200 mg, 0.56 mmol) was dissolved in dichloromethane (6 mL) and cooled to 0 °C. Et₃N (0.12 mL, 0.84 mmol) was added followed by the addition of freshly distilled triflic anhydride (0.11 mL, 0.67 mmol). After 5 min (monitored by TLC) the volatiles were removed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (10 % EtOAc/Hex) to afford 234 mg (85 %) of desired material as a colorless oil. (*Note: the yield varied between repetitions, making the reaction hard to reproduce*)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.09 (ddd, 1H, *J* = 6.4, 6.4, 4.0 Hz), 4.33 (ddd, 1H, *J* = 5.6, 5.6, 4.0 Hz), 3.84 (t, 2H, *J* = 6.0 Hz), 2.56 (dd, 1H, *J* = 13.8, 6.4 Hz), 2.38 (dd, 1H, *J* = 13.6, 5.6 Hz), 2.15-2.07 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.99-1.94 (m, 2H), 1.79 (dd, 1H, *J* = 13.8, 6.4 Hz), 1.71 (dd, 1H, *J* = 13.6, 5.6 Hz), 0.87 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 176.3 (s), 170.1 (s), 118.3 (q, *J* = 322 Hz), 75.2 (d), 72.4 (d), 56.0 (t), 48.7 (s), 43.1 (t), 39.1 (t), 36.5 (t), 25.6 (q), 21.4 (t), 21.0 (q), 17.9 (s), -5.2 (q), -5.2 (q). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 2978, 1710, 1600, 1250, 1046. A mass spectrum could not be acquired because of the instability of this compound, even under mild ionization conditions.

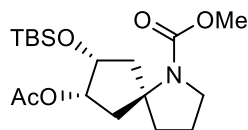
***meso*-(1*R*,3*s*,5*S*)-2'-Oxo-6-oxaspiro[bicyclo[3.1.0]hexane-3,3'-piperidine]-1'-yl trifluoromethanesulfonate (1.37)**



The cyclic hydroxamic acid **1.25** (300 mg, 1.10 mmol) was dissolved in dichloromethane (9 mL) and cooled to 0 °C. Et₃N (0.23 mL, 1.65 mmol) was added followed by the addition of freshly distilled triflic anhydride (0.22 mL, 1.32 mmol). After 5 min (monitored by TLC) the volatiles were removed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (10 % EtOAc/Hex) to afford 346 mg (quant.) of desired material as a colorless oil. (*Note: the yield varied between repetitions, making the reaction hard to reproduce*)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.80 (t, 2H, *J* = 6.0 Hz), 3.60 (s, 2H), 2.44 (d, 2H, *J* = 14.8 Hz), 2.09-2.04 (m, 2H), 2.07 (d, 2H, *J* = 14.8 Hz), 1.90-1.86 (m, 2H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 175.2 (s), 118.3 (q, *J* = 322 Hz), 57.9 (d), 55.9 (t), 50.3 (s), 37.9 (t), 36.2 (t), 20.7 (t). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 2975, 1604, 1253, 1046. A mass spectrum could not be acquired because of the instability of this compound, even under mild ionization conditions.

***rac*-(5*S*,7*S*,8*R*)-Methyl 7-acetoxy-8-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-1-azaspiro-[4.4]nonane-1-carboxylate (1.38)**

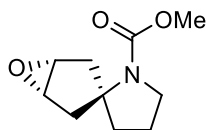


MeOH (3 mL) and base (2.00 equiv) were successively added to N-triflyloxylactam **1.36** (100 mg, 0.20 mmol), and the solution was stirred at reflux temperature for 30 min. The reaction mixture was then allowed to cool to r.t. and was concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by

flash chromatography (15 % EtOAc/Hex) to yield title compound as a white solid in 70 % yield when using Et₃N as base and 63 % when using DBU as base. (*Note: the yield varied between repetitions, making the reaction hard to reproduce*).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) **Rotamer A:** 5.35 (ddd, 1H, *J* = 6.4, 6.4, 4.5 Hz), 4.56 (ddd, 1H, *J* = 4.5, 4.5, 4.5 Hz), 3.64 (s, 3H), 3.34 (t, 2H, *J* = 6.7 Hz), 2.49-1.60 (m, 8H), 2.03 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.02 (s, 3H). **Rotamer B:** 5.22-5.16 (m, 1H), 4.42-4.38 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.48-3.39 (m, 2H), 2.49-1.60 (m, 8H), 2.03 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.02 (s, 3H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) **Rotamer A:** 170.3 (s), 154.3 (s), 76.8 (d), 73.2 (d), 66.5 (s), 51.7 (q), 47.2 (t), 43.9 (t), 43.5 (t), 39.9 (t), 25.7 (q), 22.9 (t), 21.1 (q), 18.0 (s), -5.0 (q), -5.1 (q). **Rotamer B:** 170.3 (s), 154.3 (s), 76.2 (d), 73.2 (d), 66.0 (s), 52.1 (q), 48.2 (t), 45.1 (t), 44.5 (t), 40.8 (t), 25.7 (q), 22.4 (t), 21.1 (q), 18.0 (s), -5.0 (q), -5.1 (q). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 2956, 1726, 1691, 1269, 1078. **HRMS** calculated for [C₁₈H₃₃NO₅Si + Na]⁺: 394.2020, found: 394.2024.

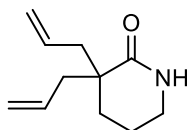
***meso*-(1*R*,2'*s*,5*S*)-Methyl 6-oxaspiro[bicyclo[3.1.0]hexane-3,2'-pyrrolidine]-1'-carboxylate (1.39).**



MeOH (3 mL) and base (2.00 equiv) were successively added to N-triflyloxylactam **1.37** (100 mg, 0.317 mmol), and the solution was stirred at reflux temperature for 30 min. The reaction mixture was then allowed to cool to r.t. and was concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography (15 % EtOAc/Hex) to yield title compound as a white solid in 66 % yield when using Et₃N as base and 58 % when using DBU as base. (*Note: the yield varied between repetitions, making the reaction hard to reproduce*).

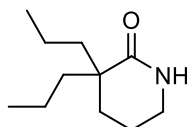
m.p.: 36-40 °C. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) **Rotamer A:** 3.64 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 3.32 (t, 2H, *J* = 6.8 Hz), 2.68 (d, 2H, *J* = 14.1 Hz), 1.91-1.67 (m, 6H). **Rotamer B:** 3.71 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 3.40 (t, 2H, *J* = 6.5 Hz), 2.43 (d, 2H, *J* = 14.3 Hz), 1.91-1.67 (m, 6H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) **Rotamer A:** 154.3 (s), 66.8 (s), 56.6 (d), 51.7 (q), 47.1 (t), 44.7 (t), 37.8 (t), 22.6 (t). **Rotamer B:** 154.3 (s), 66.8 (s), 56.6 (d), 52.1 (q), 48.1 (t), 46.0 (t), 39.4 (t), 22.2 (t). **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 2978, 1691, 1247. **HRMS** calculated for [C₁₀H₁₅NO₃+H]⁺: 198.1125, found: 198.1119.

3,3-Diallylpiperidin-2-one (2.42)



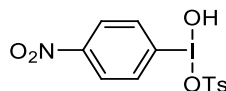
Synthesized according to a known literature procedure.⁶¹ Characterization matches the reported data.

3,3-Dipropylpiperidin-2-one (2.43)



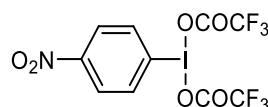
Synthesized from **2.42** according to a known literature procedure.⁶¹ Characterization matches the reported data.

1-[Hydroxy(tosyloxy)iodo]-4-nitrobenzene (2.52)



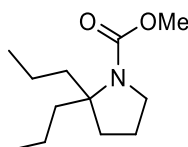
Synthesized according to a known literature procedure.¹⁴¹ Characterization matches the data previously reported in the literature.¹⁴²

1-[Bis(trifluoroacetoxy)iodo]-4-nitrobenzene (2.53)



Synthesized according to a known literature procedure.¹⁴³ Characterization matches the reported data.

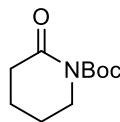
Methyl 2,2-dipropylpyrrolidine-1-carboxylate (1.16)



Synthesized from **2.43** according to a slightly modified iodine(III) promoted lactam rearrangement general procedure on a 0.27 mmol scale with a reaction time of 10 min. The procedure was modified as follows: 1.75 equivalents of the iodane were used instead of 1.50 equivalents. The crude material was purified by flash chromatography (2 %, then 10 % EtOAc/Hex) to yield title compound (81 %) as a

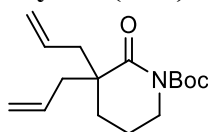
colorless oil. Characterization matches the data previously reported in the literature.⁶¹ (*Note: this compound was also made using the N-triflyloxylactam rearrangement general procedure; see page 118*)

***t*-Butyl 2-oxopiperidine-1-carboxylate (2.54)**



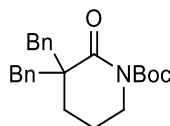
Synthesized according to a known literature procedure.¹⁴⁴ Characterization matches the reported data.

***t*-Butyl 3,3-diallyl-2-oxopiperidine-1-carboxylate (2.55)**



Synthesized from **2.54** according to the lactam bis-alkylation general procedure using allyl bromide as the alkyl halide on a 7.53 mmol scale with a reaction time of 18 h. The crude material was purified by flash chromatography (5 % EtOAc/Hex) to yield title compound (67 %) as a colorless oil. Characterization matches the data previously reported in the literature.⁶¹

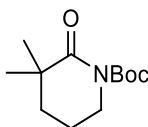
***t*-Butyl 3,3-dibenzyl-2-oxopiperidine-1-carboxylate (2.56)**



Synthesized from **2.54** according to the lactam bis-alkylation general procedure using benzyl bromide as the alkyl halide on a 2.51 mmol scale with a reaction time of 18 h. The crude material was purified by flash chromatography (5 %, then 10 % EtOAc/Hex) to yield title compound (81 %) as a white solid.

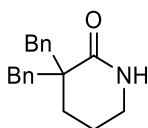
m.p.: 84-88 °C. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.26-7.17 (m, 10H), 3.39 (d, 2H, *J* = 13.2 Hz), 3.18 (t, 2H, *J* = 5.9 Hz), 2.64 (d, 2H, *J* = 13.2 Hz), 1.74-1.70 (m, 2H), 1.54 (s, 9H), 1.40-1.32 (m, 2H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 176.1 (s), 153.2 (s), 137.5 (s), 130.9 (d), 128.2 (d), 126.8 (d), 82.7 (s), 51.2 (s), 47.2 (t), 46.1 (t), 28.4 (t), 28.2 (q), 20.1 (t). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 3031, 2985, 1713, 1685, 1495. **HRMS** calculated for [C₂₄H₂₉NO₃+Na]⁺: 402.2040, found: 402.2034.

***t*-Butyl 3,3-dimethyl-2-oxopiperidine-1-carboxylate (2.57)**



Synthesized from **2.54** according to the lactam bis-alkylation general procedure using methyl iodide as the alkyl halide on a 2.51 mmol scale with a reaction time of 18 h. The crude material was purified by flash chromatography (8 %, then 20 % EtOAc/Hex) to yield title compound (46 %) as a colorless oil along with mono-alkyl compound⁶³ (32 %), also as a colorless oil.

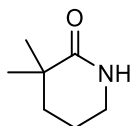
3,3-Dibenzylpiperidin-2-one (**2.58**)



Synthesized from **2.56** according to the Boc deprotection general procedure on a 1.92 mmol scale with a reaction time of 5 min. The crude material was purified by flash chromatography (5 % MeOH/DCM) to yield title compound (88 %) as a white solid.

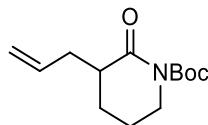
m.p.: 132-136 °C. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.31-7.18 (m, 10H), 6.04 (br. s, 1H), 3.41 (d, 2H, J = 13.1 Hz), 2.87 (td, 2H, J = 5.8, 2.5 Hz), 2.61 (d, 2H, 13.1 Hz), 1.71-1.67 (m, 2H), 1.38-1.30 (m, 2H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 175.9 (s), 138.0 (s), 130.9 (d), 128.2 (d), 126.6 (d), 48.0(s), 45.2 (t), 42.7 (t), 27.7 (t), 20.0 (t). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 3195, 3028, 2936, 1647, 1454. **HRMS** calculated for [C₁₉H₂₁NO+Na]⁺: 302.1515, found: 302.1515.

3,3-Dimethylpiperidin-2-one (**2.59**)



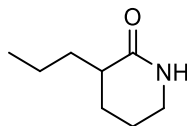
Synthesized from **2.57** according to the Boc deprotection general procedure on a 1.00 mmol scale with a reaction time of 10 min. The crude material was purified by flash chromatography (100 % DCM, then 5% MeOH/DCM) to yield title compound (57 %) as a white solid. Characterization matches the data previously reported in the literature.¹⁴⁵

***t*-Butyl 3-allyl-2-oxopiperidine-1-carboxylate (2.60)**



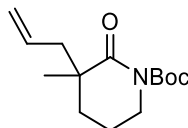
Synthesized from **2.54** according to a known literature procedure.⁶³ Characterization matches the reported data.

3-Propylpiperidin-2-one (2.61)



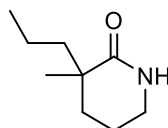
Synthesized from **2.60** according to a known literature procedure.⁶¹ Characterization matches the reported data.

***t*-Butyl 3-allyl-3-methyl-2-oxopiperidine-1-carboxylate (2.62)**



Compound **2.60** (462 mg, 1.93 mmol) was dissolved in THF (21 mL) and cooled to -78 °C. A 1 M solution of LiHMDS in THF (2.12 mL, 2.12 mmol) was added, and the mixture was stirred for 1 h. Then, MeI (0.36 mL, 5.79 mmol) was added and the solution was allowed to warm up to room temperature and stirred for 18 h. Saturated aqueous NH₄Cl (25 mL) was added and the aqueous layer was extracted with DCM (3 × 25 mL). The organic layers were combined, dried with anhydrous MgSO₄, filtered and evaporated *in vacuo*. The crude mixture was purified by column chromatography (7 % EtOAc/Hex) to afford 322 mg (66 %) of desired product as colorless oil. Characterization matches the data previously reported in the literature.¹⁴⁶

3-Methyl-3-propylpiperidin-2-one (2.63)



2.62 was treated according to a slightly modified hydrogenolysis/hydrogenation general procedure on a 1.05 mmol scale with a reaction time of 45 min. The procedure was modified as follows: EtOAc was used instead of the usual EtOH as the solvent to avoid ethanolysis of the lactam ring. *t*-Butyl 3-methyl-2-oxo-

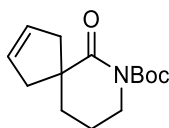
3-propylpiperidine-1-carboxylate was obtained (95 %) as a colorless oil and was used without further purification.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.69-3.50 (m, 2H), 1.92-1.73 (m, 3H), 1.70-1.45 (m, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.37-1.24 (m, 2H), 1.20 (s, 3H), 0.90 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 177.9 (s), 154.0 (s), 82.5 (s), 47.6 (t), 44.8 (s), 42.5 (t), 33.7 (t), 28.2 (q), 25.7(q), 20.0 (t), 17.4 (t), 14.7 (q). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 2958, 1710, 1250, 1143. **HRMS** calculated for [C₁₄H₂₅NO₃+Na]⁺: 278.1727, found: 278.1717.

t-Butyl 3-methyl-2-oxo-3-propylpiperidine-1-carboxylate was treated according to the Boc deprotection general procedure on a 1.09 mmol scale with a reaction time of 5 min. Title compound was obtained (97 %) as a white solid and was used without further purification.

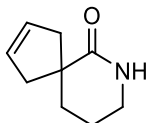
m.p.: 47-49 °C. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.82 (br. s, 1H), 3.29-3.24 (m, 2H), 1.85-1.75 (m, 3H), 1.67 (ddd, 1H, *J* = 13.1 Hz, 12.1 Hz, 4.7 Hz), 1.60-1.21 (m, 4H), 1.19 (s, 3H), 0.90 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 178.2 (s), 43.0 (t), 42.1 (t), 41.5 (s), 32.7 (t), 25.9 (q), 19.7 (t), 17.5 (t), 14.8 (q). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 3179, 2930, 1644, 1415. **HRMS** calculated for [C₉H₁₇NO+Na]⁺: 178.1202, found: 178.1203.

***t*-Butyl 6-oxo-7-azaspiro[4.5]dec-2-ene-7-carboxylate (2.64)**



Synthesized according to a known literature procedure.⁶¹ Characterization matches the reported data.

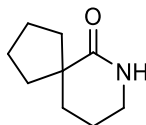
7-Azaspiro[4.5]dec-2-en-6-one (2.65)



Synthesized from **2.64** according to the Boc deprotection general procedure on a 0.80 mmol scale with a reaction time of 5 min. The crude material was purified by flash chromatography (90 % EtOAc/Hex) to yield title compound (81 %) as a white solid.

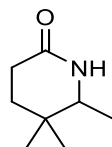
m.p.: 107-110 °C. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.94 (br s, 1H), 5.61 (s, 2H), 3.36-3.31 (m, 2H), 3.02-2.95 (m, 2H) 2.30-2.23 (m, 2H), 1.86-1.75 (m, 4H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 178.4 (s), 128.2 (d), 47.6 (s), 46.2 (t), 43.0 (t), 35.3 (t), 20.1 (t). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 3290, 3045, 2933, 1652. **HRMS** calculated for [C₉H₁₃NO+Na]⁺: 174.0889, found: 174.0879.

7-Azaspiro[4.5]decan-6-one (2.66)



Synthesized from **2.64** according to a known literature procedure.⁶¹ Characterization matches the reported data.

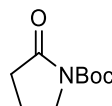
5,5,6-Trimethylpiperidin-2-one (2.69)



The known methyl 4,4-dimethyl-5-oxohexanoate³¹ (1.00 g, 5.81 mmol) was dissolved in MeOH (10 mL), then AcONH₄ (3.14 g, 40.7 mmol) and NaBH₃CN (438 mg, 6.97 mmol) were successively added to the solution. The reaction mixture was stirred at r.t. for 48 h, then aqueous NaOH (1 N, 25 mL) was added. The aqueous layer was extracted with DCM (3 × 10mL), the organic layers were combined, dried with anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (1.5 % MeOH/DCM) to afford 558 mg (58 %) of desired material as a white solid.

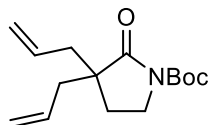
m.p.: 89-91 °C. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.04 (br. s, 1H), 3.27 (q, 1H, 6.6 Hz), 2.41-2.38 (m, 2H), 1.62 (t, 2H, *J* = 6.9 Hz), 1.90 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 1.01 (s, 3H), 0.91 (s, 3H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 172.5 (s), 56.7 (d), 34.8 (t), 31.5 (s), 28.4 (t), 26.9 (q), 18.8 (q), 16.4 (q). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 3188, 2966, 1660, 1404. **HRMS** calculated for [C₈H₁₅NO+Na]⁺: 164.1046, found: 164.1059.

t-butyl 2-oxopyrrolidine-1-carboxylate (2.71)



γ -Butyrolactam (1.00 g, 11.8 mmol) was dissolved in DCM (25 mL), to which were added successively Et₃N (1.6 mL, 11.8 mmol), DMAP (catalytic mount) and Boc₂O (4.85 mL, 21.1 mmol). The mixture was stirred at r.t. for 18 h, then evaporated. The residue was purified by flash chromatography (20 % EtOAc/Hex) to yield 2.02 g (93 %) of title compound as a pale brown oil. Characterization matches the data previously reported in the literature.¹⁴⁴

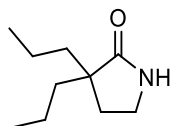
***t*-Butyl 2-oxo-3,3-diallylpyrrolidine-1-carboxylate (2.72)**



Synthesized from **2.71** according to the lactam bis-alkylation general procedure using allyl bromide as the alkyl halide on a 5.40 mmol scale with a reaction time of 18 h. The crude material was purified by flash chromatography (5 % EtOAc/Hex) to yield title compound (87 %) as a colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.82-5.68 (m, 2H), 5.14-5.07 (m, 4H), 3.59 (dd, 2H, *J* = 7.0, 7.7 Hz), 2.39-2.20 (m, 4H), 1.89 (dd, 2H, *J* = 7.0, 7.7 Hz), 1.53 (2, 9H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 177.2 (s), 150.3 (s), 133.1 (d), 119.2 (t), 82.8 (s), 49.2 (s), 43.3 (t), 40.9 (t), 28.1 (q), 26.0 (t). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 3076, 2979, 1781, 1743, 1713, 1255. **HRMS** calculated for [C₁₅H₂₃NO₃+Na]⁺: 288.1570, found: 288.1567.

***t*-Butyl 2-oxo-3,3-dipropylpyrrolidine-1-carboxylate (2.73)**



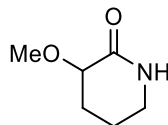
2.72 was treated according to the hydrogenolysis/hydrogenation general procedure on a 4.71 mmol scale with a reaction time of 2.5 h. The crude material was purified by flash chromatography (5 %, then 10 % EtOAc/Hex) to yield *t*-butyl 2-oxo-3,3-dipropylpyrrolidine-1-carboxylate (69 %) as a colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.62 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz), 7.85 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz), 1.52 (s, 9H), 1.51-1.17 (m, 8H), 0.89 (t, 6H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 177.2 (s), 150.3 (s), 133.1 (s), 119.2 (s), 82.8 (t), 49.2 (t), 43.3 (q), 40.9 (t), 28.1 (t), 26.0 (q). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 2959, 1779, 1744, 1713, 1255. **HRMS** calculated for [C₁₅H₂₇NO₃+Na]⁺: 292.1883, found: 292.1872.

t-Butyl 2-oxo-3,3-dipropylpyrrolidine-1-carboxylate was treated according to the Boc deprotection general procedure on a 3.23 mmol scale with a reaction time of 5 min. The crude material was purified by flash chromatography (60 %, then 80 % EtOAc/Hex) to yield title compound (69 %) as a white solid.

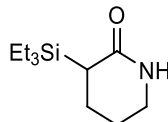
m.p.: 32-34 °C. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.74 (br s, 1H), 3.26 (t, 2H, *H* = 7.2 Hz), 2.01 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz), 1.51-1.20 (m, 8H), 0.91 (t, 6H, *J* = 7.1 Hz). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 182.2 (s), 46.6 (s), 39.5 (t), 39.2 (t), 31.0 (t), 17.7 (t), 14.8 (q). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 3187, 3083, 2958, 1679, 1458. **HRMS** calculated for [C₁₀H₁₉NO+Na]⁺: 192.1359, found: 192.1353.

3-Methoxypiperidin-2-one (2.76)



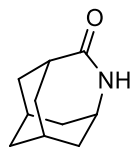
Synthesized according to a known literature procedure.⁶⁴ Characterization matches the reported data.

3-(Triethylsilyl)piperidin-2-one (2.77)



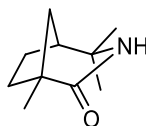
Synthesized according to a known literature procedure.⁶¹ Characterization matches the reported data.

4-Azatricyclo[4.3.1.1^{3,8}]undecan-5-one (2.79)



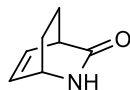
Synthesized according to a known literature procedure.⁶² Characterization matches the data previously reported in the literature.¹⁴⁷

1,4,4-trimethyl-3-azabicyclo[3.2.1]octan-2-one (2.81)



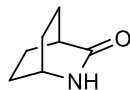
Synthesized according to a known literature procedure.⁶¹ Characterization matches the reported data.

2-Azabicyclo[2.2.2]oct-5-en-3-one (2.84)



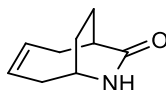
Tosyl cyanide (500 mg, 2.76 mmol), cyclohexadiene (5.0 mL, 52.5 mmol) and toluene (5.0 mL) were stirred at 80 °C for 6 h, before the volatiles were removed in vacuo and the residue was purified by flash chromatography (75 % EtOAc/Hex) to afford 222 mg (65 %) of title compound as a white solid. Characterization matches the data previously reported in the literature.¹⁴⁸

2-Azabicyclo[2.2.2]octan-3-one (2.85)



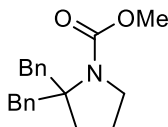
Synthesized from **2.84** according to the hydrogenolysis/hydrogenation general procedure on a 0.18 mmol scale with a reaction time of 30 min. Title compound was obtained (quant.) as a white solid and was used without further purification. Characterization matches the data previously reported in the literature.¹⁴⁹

7-Azabicyclo[4.2.2]dec-3-en-8-one (2.89)



Synthesized according to a known literature procedure.⁶⁶ Characterization matches the reported data.

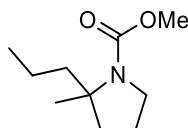
Methyl 2,2-dibenzylpyrrolidine-1-carboxylate (2.90)



Synthesized from **2.58** according to the iodine(III) promoted lactam rearrangement general procedure on a 0.18 mmol scale with a reaction time of 24 h. The crude material was purified by flash chromatography (2 %, then 5 %, then 75 % EtOAc/Hex) to yield title compound (20 %) as a white solid.

m.p.: 35-36 °C. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) **Rotamer A:** 7.07-7.31 (m, 10H), 3.91 (s, 3H), 3.52 (d, 2H, J = 13.4 Hz), 3.00 (t, 2H, J = 7.1), 2.74 (d, 2H, J = 13.4), 1.91 (t, 2H, J = 7.1), 0.85 (quint, 2H, J = 7.1 Hz). **Rotamer B:** 7.07-7.31 (m, 10H), 3.82 (s, 3H), 3.71 (d, 2H, J = 13.2 Hz), 2.88 (t, 2H, J = 7.1), 2.74 (d, 2H, J = 13.2), 1.87 (t, 2H, J = 7.1), 0.86 (quint, 2H, J = 7.1 Hz). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) **Rotamer A:** 155.6 (s), 138.0 (s), 130.6 (d), 128.4 (d), 126.6 (d), 66.9 (s), 52.4 (q), 49.7 (t), 44.4 (t), 34.5 (t), 21.2 (t). **Rotamer B:** 155.0 (s), 138.5 (s), 130.8 (d), 128.2 (d), 126.4 (d), 67.6 (s), 52.3 (q), 48.6 (t), 42.9 (t), 33.3 (t), 21.7 (t). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 3029, 2956, 1687, 1446, 1373. **HRMS** calculated for [C₂₀H₂₃NO₂+Na]⁺: 332.1621, found: 332.1617.

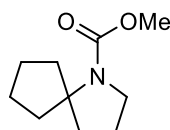
Methyl 2-methyl-2-propylpyrrolidine-1-carboxylate (**2.92**)



Synthesized from **2.63** according to the iodine(III) promoted lactam rearrangement general procedure on a 0.32 mmol scale with a reaction time of 4.5 h. The crude material was purified by flash chromatography (2 %, then 10 % EtOAc/Hex) to yield title compound (54 %) as a colorless oil.

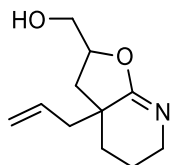
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) **Rotamer A:** 3.65 (s, 3H), 3.55-3.48 (m, 2H), 1.92 (ddd, 1H, J = 11.5 Hz, 7.5 Hz, 7.5 Hz), 1.59-1.84 (m, 5H), 1.34-1.09 (m, 2H), 1.31 (s, 3H), 0.90 (t, 3H, J = 7.25 Hz). **Rotamer B:** 3.65 (s, 3H), 3.33 (ddd, 2H, J = 10.8 Hz, 7.4 Hz, 7.4 Hz), 1.92 (ddd, 1H, J = 11.5 Hz, 7.5 Hz, 7.5 Hz), 1.59-1.84 (m, 5H), 1.34-1.09 (m, 2H), 1.31 (s, 3H), 0.90 (t, 3H, J = 7.25 Hz). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 154.9 (s), 63.3 (s), 51.8 (q), 48.4 (t), 41.0 (t), 38.5 (t), 25.0 (q), 22.3 (t), 18.0 (t), 14.7 (q). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 2960, 1694, 1442, 1370, 1098. **HRMS** calculated for [C₁₀H₁₉NO₂+Na]⁺: 208.1308, found: 208.1307.

Methyl 1-azaspiro[4.4]nonane-1-carboxylate (**2.93**)



Synthesized from **2.66** according to the iodine(III) promoted lactam rearrangement general procedure on a 0.33 mmol scale with a reaction time of 24 h. The crude material was purified by flash chromatography (3 % EtOAc/Hex) to yield title compound (24 %) as a colorless oil. Characterization matches the data previously reported in the literature.⁶¹

(3a-Allyl-2,3,3a,4,5,6-hexahydrofuro[2,3-*b*]pyridin-2-yl)methanol (**2.94**)

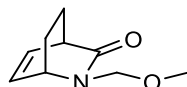


Synthesized from lactam **2.42** in the iodine(III) promoted lactam rearrangement general procedure conditions on a 0.28 mmol scale with a reaction time of 20 min. The crude material was purified by flash chromatography (75 %, then 100 % EtOAc/Hex) to yield title compound (63 %) as a yellowish solid.

m.p.: 47-49 °C. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.75 (ddt, 1H, J = 16.8, 10.3, 7.1 Hz), 5.21-5.12 (m, 2H), 4.46 (dddd, 1H, J = 10.5, 5.4, 5.4, 2.7 Hz), 3.88 (dd, 1H, J = 12.4, 2.7 Hz), 3.6-3.41 (m, 3H),

2.34 (dd, 1H, $J = 14.3, 7.1$ Hz), 2.23 (dd, 1H, $J = 13.3, 7.1$ Hz), 2.16 (dd, 1H, $J = 12.5, 5.4$ Hz), 2.07 (ddd, 1H, $J = 13.0, 4.2, 4.2$ Hz), 1.86-1.53 (m, 3H), 1.38 (ddd, 1H, $J = 13.0, 13.0, 5.0$ Hz). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 171.8 (q), 132.6 (d), 119.4 (t), 77.6 (d), 63.7 (t), 45.6 (t), 40.5 (q), 37.5 (t), 36.1 (t), 29.3 (t), 17.6 (t). IR (neat) ν (cm^{-1}) 3601-3097 (br), 2933, 1704, 1635. HRMS calculated for $[\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_2 + \text{H}]^+$: 196.1332, found: 196.1332.

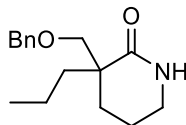
2-(Methoxymethyl)-2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-en-3-one (2.95)



Synthesized from lactam **2.84** in the iodine(III) promoted lactam rearrangement general procedure conditions on a 0.41 mmol scale with a reaction time of 24 h. The crude material was purified by flash chromatography (60 %, then 90 % EtOAc/Hex) to yield title compound (13 %) as a colorless oil.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.49-6.35 (m, 2H), 4.74 and 4.58 (ABq, 2H, $J = 10.4$ Hz), 4.37-4.32 (m, 1H), 3.47-3.52 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 1.9-1.81 (m, 2H), 1.53 and 1.48 (ABq, 2H, $J = 10.9$ Hz). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 175.0 (s), 133.1 (d), 131.7 (d), 74.9 (t), 55.7 (q), 53.2 (d), 44.3 (d), 26.5 (t), 21.1 (t). An IR spectrum could not be acquired due to the small quantity of product obtained. HRMS analysis did not give any reasonable molecular ion.

3-(Benzyloxymethyl)-3-propylpiperidin-2-one (2.106)

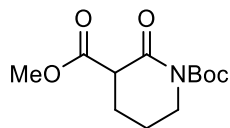


To a suspension of NaH (60% dispersion in mineral oil, 175 mg, 4.38 mmol) in THF (1.5 mL) cooled to 0 °C was added alcohol **2.115** (250 mg, 1.46 mmol). This mixture was stirred for 20 min at 0 °C, then benzyl bromide (0.17 mL, 1.46 mmol) was added and the mixture was left to warm up slowly to r.t. and stirred for 18 h. Water (5 mL) was added and the mixture was extracted with CHCl_3 (3×5 mL), the organic phases were combined, dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by column chromatography (10 %, then 35 % acetone/PhMe). This gave 144 mg (38 %) of desired compound as a white solid.

m.p.: 45-48 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.37-7.28 (m, 5H), 5.70 (br s, 1H), 4.54-4.49 (AB quartet, 2H), 3.77 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 3.32 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 3.30-3.21 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.98-1.85 (m, 1H), 1.84-1.67 (m, 2H), 1.65-1.56 (m, 1H), 1.47-1.26 (m, 3H), 0.89 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 175.7 (s), 138.8 (s), 128.4 (d), 127.50 (d), 127.48 (d), 76.9 (t),

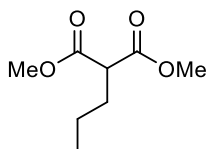
73.5 (t), 46.5 (s), 42.9 (t), 38.8 (t), 28.9 (t), 20.6 (t), 17.7 (t), 14.8 (q). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 3183, 3040, 2930, 1657, 1106. **HRMS** calculated for [C₁₆H₂₃NO₂+Na]⁺: 284.1621, found: 284.1632.

1-*t*-Butyl 3-methyl 2-oxopiperidine-1,3-dicarboxylate (**2.108**)



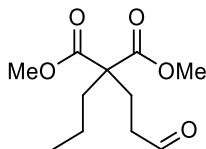
Synthesized from **2.54** according to a known literature procedure.¹⁵⁰ Characterization matches the data previously reported in the literature.¹⁵¹

Dimethyl 2-propylmalonate (**2.111**)



To a solution of dimethylmalonate (7.00 g, 53.0 mmol) in DMF (80 mL) cooled to 0 °C was added NaH (60% dispersion in mineral oil, 2.12 g, 53.0 mmol) portionwise. The resulting slurry was stirred at 0 °C for 15 min, before *n*-PrI (5.68 mL, 58.3 mmol) was added and the solution was allowed to warm up to r.t. while continuing stirring for 1.5 h. Et₂O (100 mL) was added to the reaction mixture and the organic layer was washed with water (4 × 50 mL) and brine (50 mL), then the organic layer was dried with MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. 8.30 g (90 %) of the crude material was obtained and used without further purification in the next step. Characterization matches the data previously reported in the literature.¹⁵²

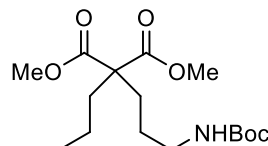
Dimethyl 2-(3-oxopropyl)-2-propylmalonate (**2.112**)



DBU (0.14 mL, 0.95 mmol) was added to a solution of malonate **2.111** (8.30 g, 47.6 mmol) and acrolein (3.50 mL, 52.4 mmol) in ACN (160 mL) at 0 °C, then stirred at this temperature for 15 min. Saturated aqueous NH₄Cl (150 mL) was added and the aqueous layer was extracted with EtOAc (4 × 100 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and evaporated *in vacuo*. The crude mixture was purified by column chromatography (20 % EtOAc/Hex) to afford 5.83 g (53 %) of desired product as colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.65 (t, 1H, *J* = 1.2 Hz), 3.63 (s, 6H), 2.39-2.34 (m, 2H), 2.13-2.08 (m, 2H), 1.78-1.73 (m, 2H), 1.19-1.06 (m, 2H), 0.83 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 200.7 (d), 171.7 (s), 56.8 (s), 52.4 (q), 39.2 (t), 35.6 (t), 25.1 (t), 17.5 (t), 14.2 (q). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 2959, 1738, 1719, 1432, 1220. **HRMS** calculated for [C₁₁H₁₈O₅+Na]⁺: 253.1047, found: 253.1059.

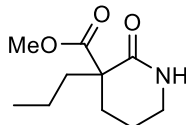
Dimethyl 2-(3-(*t*-butoxycarbonylamino)propyl)-2-propylmalonate (**2.113**)



Aldehyde **2.112** (4.96 g, 21.5 mmol), BocNH₂ (2.78 g, 23.7 mmol) and Et₃SiH (8.60 mL, 53.86 mmol) were dissolved in ACN (86 mL) and cooled to 0 °C. TFA (3.46 mL, 45.2 mmol) was added dropwise and the solution was stirred for 2.5 h while left to slowly warm up to r.t. Saturated aqueous NaHCO₃ (150 mL) was added to the reaction mixture, which was then extracted with Et₂O (5 × 75 mL) and EtOAc (75 mL). All organic extracts were combined, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (5 %, then 20 % EtOAc/Hex), to afford 6.18 g (87 %) of title compound as viscous oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.55 (br. s, 1H), 3.71 (s, 6H), 3.10 (q, 2 H, *J* = 6.4 Hz), 1.91-1.81 (m, 4 H), 1.43 (s, 9 H), 1.41-1.30 (m, 2 H), 1.23-1.10 (m, 2H), 0.91 (t, 3H, *J* = 7.23 Hz). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 172.0 (s), 155.8 (s), 78.9 (s), 57.3 (s), 52.2 (q), 40.5 (t), 34.7 (t), 29.7 (t), 28.3 (q), 24.6 (t), 17.4 (t), 14.2 (q). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 3363, 2967, 1728, 1684, 1215. **HRMS** calculated for [C₁₆H₂₉NO₆+Na]⁺: 354.1887, found: 354.1898.

Methyl 2-oxo-3-propylpiperidine-3-carboxylate (**2.114**)

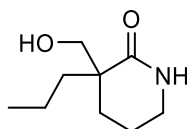


Boc-protected amine **2.113** (6.34 g, 19.1 mmol) was dissolved in toluene (190 mL) and cooled to 0 °C. A 2 M solution of AlMe₃ (19.1 mL, 38.3 mmol) was added, and the mixture was stirred while warming to r.t. The reaction was monitored by NMR periodically and a further 19.1 mmol (9.6 mL) of AlMe₃ was added if the reaction was not finished, until complete consumption of starting material (two additions were usually necessary). The mixture was cooled back down to 0 °C, then brine (100 mL) and a saturated solution of Rochelle's salt (100 mL) were added. After a few minutes of stirring, the aqueous layer was extracted with EtOAc (5 × 100 mL), and the organic layer was dried over anhydrous MgSO₄, filtered and

concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by column chromatography (75 % EtOAc/Hex, then 100 % EtOAc, then 10 % MeOH/EtOAc) to yield 3.19 g (84 %) of desired lactam as a white solid.

m.p.: 58-64 °C. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.91 (br. s), 3.74 (s, 3H), 3.39-3.25 (m, 2 H), 2.25-2.16 (m, 1H), 1.91 (ddd, 2 H, *J* = 11.0 Hz, 11.0 Hz, 5.6 Hz), 1.88-1.75 (m, 3H), 1.46-1.21 (m, 2 H), 0.93 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 173.6 (s), 171.0 (s), 54.1 (s), 52.7 (q), 42.6 (t), 38.0 (t), 29.7 (t), 19.9 (t), 18.0 (t), 14.6 (q). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 3203, 2963, 1731, 1659, 1196. **HRMS** calculated for [C₁₀H₁₇NO₃+Na]⁺: 222.1101, found: 222.1106.

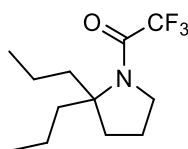
3-(Hydroxymethyl)-3-propylpiperidin-2-one (2.115)



Ester **2.114** (2.00 g, 1.00 mmol) and CaCl₂ (2.78 g, 25.1 mmol) were stirred in MeOH (63 mL) at r.t. for 45 min. NaBH₄ (1.90 g, 50.2 mmol) was added slowly and the suspension was stirred for 6 h, after which another portion of NaBH₄ (950 mg, 25.1 mmol) was added and the suspension was allowed to stir for another 18 h. 1N HCl (100 mL) was added and the reaction mixture was extracted with CHCl₃ (5 × 75 mL). The organic layers were combined, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and evaporated under reduced pressure, and the residue was purified by column chromatography (35 %, then 75 % acetone/PhMe) to give 1.17 g (68 %) of title compound as a white solid.

m.p.: 76-83 °C. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.75 (br s, 1H), 3.68 (dd, 1H, *J* = 9.1 Hz, 2.8 Hz), 3.58 (dd, 1H, *J* = 10.9 Hz, 2.8 Hz), 3.50 (dd, 1H, 10.9 Hz, 9.1 Hz), 3.31-3.27 (m, 2H), 1.92-1.67 (m, 5H), 1.54-1.19 (m, 3H), 0.94 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 178.5 (s), 68.0 (t), 45.3 (s), 42.3 (t), 36.5 (t), 27.7 (t), 19.6 (t), 16.9 (t), 14.7 (q). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 3276, 3230, 2947, 1640, 1051. **HRMS** calculated for [C₉H₁₇NO₂+Na]⁺: 194.1151, found 194.1162.

1-(2,2-Dipropylpyrrolidin-1-yl)-2,2,2-trifluoroethanone (2.121)

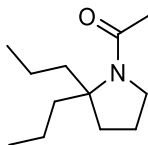


Synthesized from lactam **2.43** in slightly modified iodine(III) promoted lactam rearrangement general procedure conditions on a 0.27 mmol scale with a reaction time of 24 h. The procedure was modified as follows: no MeOH was used and more ACN was added to replace it. Once the heating was stopped, the

mixture was diluted with 10 mL of MeOH and 1 mL of Et₃N and the solution was stirred at r.t. for 18 h. The crude material was purified by flash chromatography (2 % EtOAc/Hex) to yield title compound (30 %) as an inseparable mixture with 4-NO₂C₆H₄I in a 3.2:1 mixture of iodoaryl to title material by NMR integration. The yield given was corrected to account for this impurity and the compound was characterized as a mixture.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.62 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz), 2.03 (ddd, 2H, *J* = 13.0, 13.0, 4.3 Hz), 1.90-1.84 (m, 4H), 1.65 (ddd, 2H, *J* = 13.0, 13.0, 4.3 Hz), 1.37-1.21 (m, 2H), 1.18-1.03 (m, 2H), 0.89 (t, 6H, *J* = 7.2 Hz). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 70.8 (s), 49.0 (t; *J*_{C-F} = 3.9 Hz (q)), 39.0 (t), 34.3 (t), 23.9 (t), 17.6 (t), 14.5 (q). (*Note : Even after prolonged acquisition, the two carbons of the trifluoroethanone fragment did not appear, presumably due to long relaxation time and to the splitting due to coupling with fluorine reducing the overall signal-to-noise ratio.*) **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃) δ (ppm) -72.5 (s). **HRMS** calculated for [C₁₂H₂₀F₃NO+Na]⁺: 274.1389, found: 274.1397. An IR spectrum could not be acquired due to the small quantity of product obtained.

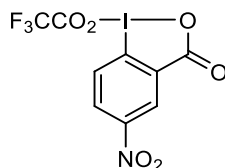
1-(2,2-Dipropylpyrrolidin-1-yl)ethanone (2.122)



Synthesized from lactam **2.43** in slightly modified iodine(III) promoted lactam rearrangement general procedure conditions on a 0.27 mmol scale with a reaction time of 24 h. The procedure was modified as follows: AcOH was used instead of MeOH in an equal volume. Once the heating was stopped, the mixture was diluted with 10 mL of MeOH and 1 mL of Et₃N and the solution was stirred at r.t. for 18 h. The crude material was purified by flash chromatography (5 %, then 50 % EtOAc/Hex) to yield title compound (4 %) as a colorless film.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.44-3.40 (m, 2H), 2.09-1.96 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.85-1.77 (m, 3H), 1.67-1.57 (m, 3H), 1.34-1.04 (m, 4H), 0.89 (t, 6H, *J* = 7.2 Hz). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 168.8 (s), 68.0 (s), 50.7 (t), 39.9 (t), 35.0 (t), 24.8 (t), 23.2 (q), 17.9 (t), 14.7 (q). **HRMS** calculated for [C₁₂H₂₃NO+Na]⁺: 220.1672, found: 220.1677. An IR spectrum could not be acquired due to the small quantity of product obtained.

1-Trifluoroacetoxy-5-nitro-1,2-benziodoxole-3(1*H*)-one (2.124)

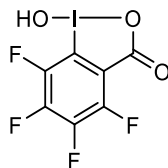


Synthesized according to a slight modification of two previously reported procedures.^{153,154} Neat 2-iodobenzoic acid (3.00 g, 12.1 mmol) was cooled down to 0 °C, to which was added a mixture of fuming HNO₃ (3.0 mL) and concentrated H₂SO₄ (13.5 mL). This mixture was then stirred at 0 °C for 1 h, then at r.t. for 30 min, and finally at 135 °C for 2 h, before being cooled back down to r.t. The resulting solution was poured into plenty of ice water and filtered. The solid was transferred to an Erlenmeyer flask and suspended in water (300 mL), then heated to a boil. A solution of KI (2.41 g, 14.5 mmol) in water (15 mL) acidified to pH 3 with a few drops of concentrated H₂SO₄ was added portionwise to this boiling suspension (I₂ vapors were generated with each portion). Omitting this step as in Subramanian's report yields the iodoso analog. The solution was filtered while still boiling, then the filtrate was stored at 4 °C for 18 h after which time the desired compound precipitated. 2-Iodo-5-nitrobenzoic acid was then collected by filtration while still cold to afford 1.73 g (49 %) as a 13:2 mixture with the undesired 2-iodo-3-nitrobenzoic acid isomer. The inseparable mixture was used as is in the next step. Characterization matches the data previously reported in the literature.¹⁵⁴

2-Iodo-5-nitrobenzoic acid (750 mg, 2.56 mmol) was dissolved in a mixture of CHCl₃ (2.6 mL) and TFA (7.7 mL). Oxone[®] (1.38 g, 4.48 mmol, 1.75 equiv) was added, then the mixture was protected from light and stirred at r.t. for 40 h. The solvent was evaporated under reduced pressure and the resulting solid was repeatedly triturated with CHCl₃ and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give 424 mg (41 %) of the desired iodane.

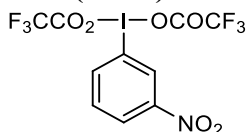
m.p.: 178 °C (decomposition). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.07 (d, 1H, *J* = 2.6 Hz), 8.85 (dd, 1H, *J* = 9.0, 2.6 Hz), 8.25 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz). **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃) δ (ppm) -74.3 (s). **IR** (neat) *v* (cm⁻¹) 3091, 1605, 1520, 1158, 818. A ¹³C NMR spectrum could not be acquired due to solubility and solvent incompatibility issues. A mass spectrum could not be acquired because of the instability of this compound, even under mild ionization conditions.

1-Hydroxy-4,5,6,7-tetrafluoro-1,2-benziodoxole-3(1H)-one (2.125)



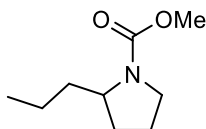
Synthesized according to a known literature procedure.¹⁵⁵ Characterization matches the reported data.

1-[Bis(trifluoroacetoxy)iodo]-4-nitrobenzene (2.126)



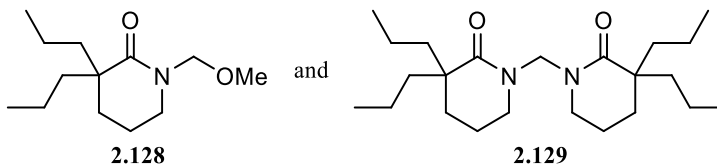
Synthesized according to a known literature procedure.¹⁴³ Characterization matches the reported data.

Methyl 2-propylpyrrolidine-1-carboxylate (1.17)



Synthesized from **2.61** according to a slightly modified iodine(III) promoted lactam rearrangement general procedure on a 0.35 mmol scale with a reaction time of 24 h. The procedure was modified as follows: iodane **2.127** was used instead of the usual **2.53**. The crude material was purified by flash chromatography (2 %, then 15 % EtOAc/Hex) to yield title compound (11 %) as a colorless oil. Characterization matches the data previously reported in the literature.⁶¹ (*Note: this compound was also made using the N-triflyloxylactam rearrangement general procedure; see page 118*)

1-(Methoxymethyl)-3,3-dipropylpiperidin-2-one (2.128) and 1,1'-methylenebis(3,3-dipropylpiperidin-2-one) (2.129)

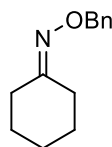


Synthesized from lactam **2.43** in slightly modified iodine(III) promoted lactam rearrangement general procedure conditions on a 0.27 mmol scale with a reaction time of 24 h. The procedure was modified as follows: The Dess-Martin reagent was used instead of the usual iodane **2.53**. The crude material was purified by flash chromatography (25 %, then 75 % EtOAc/Hex) to yield both title compounds as an inseparable mixture. The two compounds are obtained in a 1.25:1 ratio of **2.128** (24 %) to **2.129** (38 %).

Hemiaminal ether 2.128: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 4.79 (s, 2H), 3.38-3.29 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 1.84-1.60 (m, 6H), 1.45-1.08 (m, 6H), 0.88 (t, 6H, $J = 7.1$ Hz). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 176.6 (s), 77.6 (t), 56.1 (q), 48.4 (t), 45.5 (s), 42.1 (t), 30.2 (t), 20.5 (t), 17.8 (t), 14.9 (q). IR (neat) ν (cm^{-1}) 2956, 1638, 1173. HRMS calculated for $[\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{NO}_2 + \text{Na}]^+$: 250.1778, found: 250.1773.

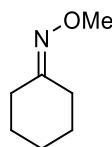
Aminal 2.129: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 4.99 (s, 2H), 3.38-3.29 (m, 4H), 1.84-1.60 (m, 12H), 1.45-1.08 (m, 12H), 0.88 (t, 12H, $J = 7.1$ Hz). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 176.5 (s), 57.8 (t), 46.7 (t), 45.6 (s), 41.9 (t), 30.1 (t), 20.2 (t), 17.8 (t), 14.9 (q). IR (neat) ν (cm^{-1}) 2956, 1638, 1173. HRMS calculated for $[\text{C}_{23}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{Na}]^+$: 401.3138, found: 401.3132.

Cyclohexanone *O*-benzyl oxime (2.142)



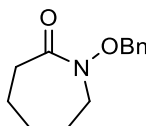
Cyclohexanone (1.06 mL, 10.2 mmol) was dissolved in a mixture of EtOH (25 mL) and water (25 mL). To the mixture were added $\text{BnONH}_2 \cdot \text{HCl}$ (2.44 g, 15.3 mmol) and KOH (1.72 g, 30.6 mmol), then the mixture was heated to reflux and stirred for 4.5 h. The EtOH was evaporated and the resulting aqueous solution was extracted with Et_2O (5×25 mL). The combined organics were dried with MgSO_4 , filtered and evaporated. The residue was purified by flash chromatography (1 %, then 5 % EtOAc/Hex) to give 2.10 g (quant.) of title compound as a colorless oil. Characterization matches the data previously reported in the literature.¹⁵⁶

Cyclohexanone *O*-methyl oxime (2.143)



Synthesized according to a known literature procedure.¹⁵⁷ Characterization matches the reported data.

1-(Benzyloxy)azepan-2-one (2.149)

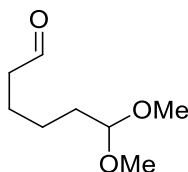


Oxime **2.142** (50.0 mg, 0.25 mmol) was dissolved in ACN (1.8 mL). Iodane **2.53** (175 mg, 0.37 mmol) was then added, then the mixture was heated to reflux and stirred for 24 h. The solution was cooled down

to r.t. and a 10 % aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution was added. The mixture was extracted with EtOAc (3×25 mL), then the organics were combined, dried with MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. the crude mixture was purified by column chromatography (10 %, then 50 % EtOAc/Hex) to yield 9.6 mg (18 %) of the desired material. Characterization matches the data previously reported in the literature.³¹

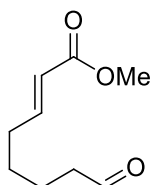
Note: Compounds from Chapter 3 are sorted in order of synthesis instead of numerical order.

6,6-Dimethoxyhexanal (3.90)



Synthesized according to a known literature procedure.¹³¹ Carried crude into the next reaction. WARNING! Some residual organic peroxide or ozonide might contaminate the crude material. One attempt at purification by distillation has resulted in an explosion. Characterization matches the reported data.

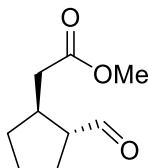
(E)-Methyl 8-oxooct-2-enoate (3.88)



To a suspension of NaH (60 % in mineral oil, 2.33 g, 58.2 mmol) in THF (250 mL) at -78°C was added trimethyl phosphonoacetate (9.49 mL, 58.7 mmol), dropwise. The mixture was then warmed up to r.t. and stirred for 30 min, then brought back down to -78°C . A solution of aldehyde **3.90** (8.00 g of crude mixture, corresponds to 41.6 mmol) in THF (5 mL) was added, and the mixture was stirred for 2 h while left to warm up to r.t. slowly. Aqueous TFA (1.5 M, 97 mL, 146 mmol) was added to the white slurry, which cleared up, and was stirred for 3 h. THF was removed under reduced pressure, then the residue was extracted with DCM (150 mL). The organic layer was washed with saturated NaHCO_3 (3×150 mL) and water (100 mL), dried with MgSO_4 , filtered and concentrated. The crude material was purified by flash chromatography (10 % EtOAc/Hex) to yield the desired product (3.19 g, 45 %) as a colorless oil. Another, less polar fraction (1.23 g) containing an inseparable mixture of the Z isomer of title compound

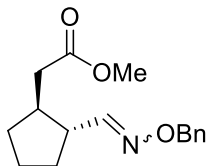
and dimethyl deca-2,8-dienedioate was also isolated. Characterization matches the data previously reported in the literature.¹⁵⁸

Methyl 2-(*rac*-(1*S*,2*R*)-2-formylcyclopentyl)acetate (3.91**)**



In a sealed flask, a solution of aldehyde **3.88** (3.19 g, 18.7 mmol), piperidine (2.22 mL 22.5 mmol) and Et₃N (3.14 mL, 22.5 mmol) in CHCl₃ (60 mL) was heated to 100 °C for 4 h. The solution was cooled down to room temperature, aqueous HCl (1 N, 50 mL) was added, and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with DCM (3 × 50 mL) and the organic layers were combined, dried with MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (12 % EtOAc/Hex) to afford title product (1.83 g, 57 %) as a colorless oil. Characterization matches the data previously reported in the literature.¹⁵⁹

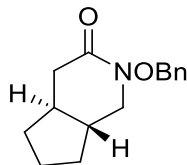
Methyl 2-(*rac*-(1*S*,2*R*)-2-((benzyloxyimino)methyl)cyclopentyl)acetate (3.87**)**



Synthesized from **3.91** according to the oxime condensation general procedure on a 4.46 mmol scale with a reaction time of 3.5 h. Title compound was obtained (97 %) as a colorless oil and was used without further purification.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.39-7.29 (m, 6H), 5.04 (s, 2H), 3.64 (2, 3H), 2.54-2.44 (m, 1H), 2.32-2.11 (m, 3H), 2.05-1.86 (m, 2H), 1.74-1.49 (m, 3H), (dddd, 1H, *J* = 12.5, 8.3, 8.3, 8.3 Hz). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 173.2 (s), 153.7 (d), 137.6 (s), 128.4 (d), 128.3 (d), 127.8 (d), 75.6 (t), 51.5 (q), 46.0 (d), 40.8 (d), 38.2 (t), 32.1 (t), 30.5 (t), 23.8 (t). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 2032, 2951, 1735, 1195. **HRMS** calculated for [C₁₆H₂₁NO₃+Na]⁺: 298.1414, found: 298.1411.

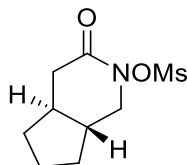
***rac*-(4a*S*,7a*R*)-2-(Benzyloxy)tetrahydrocyclopenta[*c*]pyridin-3-one (3.86)**



To a solution of oxime **3.87** (1.19 g, 4.30 mmol) in AcOH (14.4 mL) was added NaBH₃CN (541 mg, 8.61 mmol) portionwise. The mixture was heated to 80 °C and stirred at that temperature for 1.5 h, then cooled back down to r.t. and poured into an ice-cold NaOH solution (1 N, 50 mL). The aqueous layer was extracted with DCM (3 × 50 mL). The organics were dried with MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (25 %, then 50 % EtOAc/Hex) to yield title compound (599 mg, 57 %) as a white solid.

m.p.: 104-110 °C. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.49-7.34 (m, 5H), 4.95 and 5.01 (ABq, 2H, *J* = 10.5 Hz), 3.54 (dd, 1H, *J* = 10.5, 4.9 Hz), 3.14 (dd, 1H, *J* = 10.5, 10.5 Hz), 2.71 (dd, 1H, *J* = 16.8, 4.6 Hz), 2.18 (dd, 16.8, 11.4 Hz), 1.94-1.72 (m, 4H), 1.69-1.51 (m, 2H), 1.30-1.09 (m, 2H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 166.7 (s), 135.6 (s), 129.7 (d), 128.8 (d), 128.5 (d), 75.7 (t), 55.5 (t), 42.8 (d), 41.5 (d), 38.5 (t), 30.9 (t), 28.4 (t), 23.8 (t). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 3068, 2950, 1650. **HRMS** calculated for [C₁₅H₁₉NO₂+Na]⁺: 268.1308, found: 268.1309. A crystal structure was obtained for this compound, see Annexe 3.

***rac*-(4a*S*,7a*R*)-2-(Mesyloxy)tetrahydrocyclopenta[*c*]pyridin-3-one (3.78)**



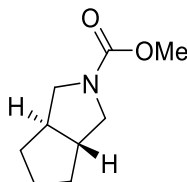
Synthesized from **3.86** according to the hydrogenolysis/hydrogenation general procedure on a 2.44 mmol scale with a reaction time of 5.5 h. *rac*-(4a*S*,7a*R*)-2-Hydroxyhexahydrocyclopenta[*c*]pyridin-3-one was obtained (quant.) as an orangish gum and was used without further purification.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.18 (br s, 1H), 3.81 (dd, 1H, *J* = 10.8, 4.9 Hz), 3.36 (dd 1H, *J* = 10.8, 10.8 Hz), 2.68 (dd, 1H, *J* = 16.6, 4.4 Hz), 2.15 (dd, 1H, 16.6, 11.6 Hz), 1.97-1.58 (m, 6H), 1.37-1.13 (m, 2H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 164.2 (s), 54.3 (t), 42.2 (d), 41.4 (d), 36.5 (t), 30.9 (t), 28.6 (t), 23.6 (t). **HRMS** calculated for [C₈H₁₃NO₂+Na]⁺: 178.0838, found: 178.0834.

rac-(4a*S*,7a*R*)-2-Hydroxyhexahydrocyclopenta[*c*]pyridin-3-one was treated according to the mesylation general procedure on a 0.77 mmol scale with a reaction time of 30 min. The crude material was purified by flash chromatography (35 % EtOAc/Hex) to yield title compound (57 %) as a white solid.

m.p.: 50-60 °C. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.10 (dd, 1H, *J* = 10.0, 4.6 Hz), 3.58 (dd, 1H, *J* = 10.0, 10.0 Hz), 3.25 (s, 3H), 2.79 (dd, 1H, *J* = 16.7, 4.7 Hz), 2.31 (dd, 1H, *J* = 16.7, 12.5 Hz), 2.01-1.67 (m, 6H), 1.42-1.16 (m, 2H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 167.9 (s), 58.9 (t), 43.0 (d), 41.5 (d), 39.1 (q), 38.6 (t), 30.6 (t), 28.1 (t), 23.9 (t). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 2970, 1701, 1358, 1176, 811. **HRMS** calculated for [C₉H₁₅NO₄S+Na]⁺: 256.0614, found: 256.0620.

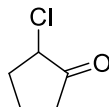
***rac*-(3*aR*,6*aR*)-Methyl tetrahydrocyclopenta[*c*]pyrrole-2-carboxylate (3.80)**



Synthesized from **3.78** according to the photochemical rearrangement general procedure on a 0.43 mmol scale with a reaction time of 2.5 h. The crude material was purified by flash chromatography (20 % EtOAc/Hex) to yield title compound (45 %) as a white solid.

m.p.: 42-44 °C. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.69 (s, 3H), 3.61 (dd, 1H, *J* = 9.7, 6.0 Hz), 3.52 (dd, 1H, *J* = 9.6, 6.2 Hz), 2.89 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.91-1.69 (m, 4H), 1.31-1.16 (m, 2H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 155.7 (s), 52.2 (q), 51.8 (d), 51.1 (d), 48.4 (t), 48.3 (t), 28.9 (t), 24.5 (t), 24.5 (t). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 2969, 2867, 1689, 1450. **HRMS** calculated for [C₉H₁₅NO₂+Na]⁺: 192.0995, found: 192.0998. A crystal structure was obtained for this compound, see Annexe 3.

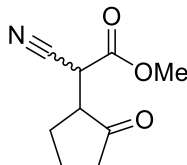
2-chlorocyclopentanone (3.99)



Synthesized according to a slightly modified procedure.³¹ The procedure was modified as follows: instead of adding cyclopentanone to the reaction mixture at 0 °C, it was added dropwise to the flask sitting in a water bath at room temperature to absorb the exotherm. Adding the reagents at 0 °C as reported can cause the exotherm to be released all at once when the reaction is allowed to warm up, as the reaction does not proceed initially.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.10 (t, 1H, *J* = 6.9 Hz), 2.52-2.28 (m, 2H), 2.26-2.04 (m, 2H), 2.01-1.90 (m, 1H). This compound is commercially available. Characterization matches the data from the Sigma-Aldrich product page.

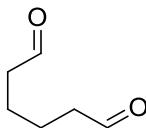
Methyl 2-cyano-2-(2-oxocyclopentyl)acetate (3.100)



To a solution of *t*-BuOK (11.5 g, 102 mmol) in THF (170 mL) was added methyl cyanoacetate 9.76 g, 98.5 mmol). The solution was cooled to 0 °C and **3.99** (10.2 g, 85.6 mmol) was added. The mixture was stirred at 0 °C for 2 h then evaporated, diluted with water and extracted with EtOAc (3 × 500 mL). The organic layers were combined, dried with MgSO₄, filtered and evaporated. The crude mixture was distilled under vacuum (< 1 torr) to yield 8.10 g (52 %) of title material as a brownish semi-solid.

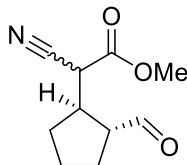
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) **Epimer A**: 4.03 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 3.83 (s, 3H), 2.73 (ddd, 1H, *J* = 11.7, 8.5, 3.6 Hz), 2.50-2.10 (m, 4H), 1.99-1.77 (m, 2H). **Epimer B**: 4.08 (d, 1H, *J* = 3.8 Hz), 3.86 (s, 3H), 2.85 (ddd, 12.1, 8.7, 3.8 Hz), 2.50-2.10 (m, 4H), 1.99-1.77 (m, 2H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) **Epimer A**: 214.7 (s), 165.9 (s), 114.5 (s), 53.9 (q), 49.0 (d), 37.10 (d), 36.9 (t), 26.4 (t), 20.1 (t). **Epimer B**: 214.5 (s), 165.0 (s), 115.4 (s), 53.8 (q), 48.6 (d), 37.12 (t), 36.6 (d), 26.2 (t), 20.3 (t). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 2985, 2254, 1735, 1254. **HRMS** calculated for [C₉H₁₁NO₃+Na]⁺: 204.0631, found: 204.0640.

Adipaldehyde (3.102)



Cyclohexene (0.31 mL, 3.04 mmol) was dissolved in DCM (6.0 mL) and MeOH (2.0 mL) and cooled down to -78 °C. Ozone was bubbled through the solution until a blue color appeared (15 min in this case, but the duration of the reaction is very scale-dependent). The flow of ozone was then replaced with argon until the blue color disappeared, indicating removal of excess ozone. The bubbling was stopped, and the flask was capped with a septum fitted with an argon inlet. Me₂S (0.49 mL, 6.70 mmol) was added slowly to the mixture while still at -78 °C. It was then allowed to warm up to r.t. and stirred for 18 h. The reaction mixture was carefully concentrated *in vacuo* to avoid loss of the slightly volatile desired compound by evaporation, and the residue was purified by flash chromatography (40 % Et₂O/pentane, then 100 % DCM) to yield 271 mg (78 %) of the desired material as a colorless oil. Characterization matches the data previously reported in the literature.¹⁶⁰

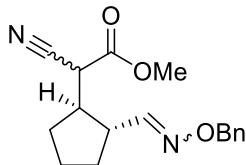
Methyl 2-cyano-2-(*rac*-(1*R*,2*R*)-2-formylcyclopentyl)acetate (3.101)



To a solution of adipaldehyde **3.102** (2.96 g, 25.9 mmol) in MeOH (260 mL) were added successively methyl cyanoacetate (2.52 mL, 28.5 mmol) and (*S*)-proline (895 mg, 7.78 mmol). The mixture was then stirred at r.t. for 8 h, before the solvent was evaporated and the mixture was purified by flash chromatography (15 %, then 20 % EtOAc/Hex) to yield 2.21 g (44 %) of title compound as a colorless oil as a mixture of two epimers at the α -cyano center.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) **Epimer A**: 9.70 (d, 1H, J = 1.3 Hz), 3.82 (s, 3H), 3.69 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 3.04-2.84 (m, 1H), 2.75 (dddd, 1H, J = 9.5, 8.3, 7.1, 1.3 Hz), 2.17-1.97 (m, 2H), 1.96-1.79 (m, 2H), 1.71-1.50 (m, 2H). **Epimer B**: 9.66 (d, 1H, J = 1.4 Hz), 3.79 (s, 3H), 3.69 (d, 1H, J = 4.2), 3.04-2.84 (m, 2H), 2.17-1.97 (m, 2H), 1.96-1.79 (m, 2H), 1.71-1.50 (m, 2H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) **Epimer A**: 201.5 (d), 166.0 (s), 115.4 (s), 55.2 (d), 53.7 (q), 41.6 (d), 39.5 (d), 30.1 (t), 27.0 (t), 24.4 (t). **Epimer B**: 201.2 (d), 166.1 (s), 115.6 (s), 54.4 (d), 53.7 (q), 41.8 (d), 39.3 (d), 31.7 (t), 27.6 (t), 25.0 (t). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 2960, 2251, 1744, 1718, 1437, 1261. **HRMS** calculated for [C₁₀H₁₃NO₃+Na]⁺: 218.0788, found: 218.0788.

Methyl 2-(*rac*-(1*R*,2*R*)-2-((benzyloxyimino)methyl)cyclopentyl)-2-cyanoacetate (3.106)

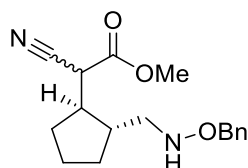


Synthesized from **3.101** according to the oxime condensation general procedure on a 6.85 mmol scale with a reaction time of 45 min. Title compound was obtained (quant.) as a colorless oil and was used without further purification. The crude material contains a mixture of four isomers (epimers at the α -cyano center and *Z/E* isomers of the oxime) which can be separated in two pairs of epimers on silica, but then readily equilibrate to the mixture of four isomers again.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) **Diastereomer A**: 7.38-7.28 (m, 6H), 5.04 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.71-3.66 (m, 1H), 2.67-2.44 (m, 2H), 2.10-1.87 (m, 2H), 1.86-1.49 (m, 4H). **Diastereomer B**: 7.38-7.28 (m, 6H), 5.03 (s, 2H), 3.71-3.66 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.75 (dddd, 1H, 8.5, 8.5, 8.5, 7.1 Hz), 2.67-2.44 (m, 1H), 2.10-1.87 (m, 2H), 1.86-1.49 (m, 4H). **Diastereomer C**: 7.38-7.28 (m, 5H), 6.60 (d, 1H, J = 7.1 Hz), 5.10 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.71-3.66 (m, 1H), 3.37-3.25 (m, 1H), 2.36 (dddd, 1H, J = 9.0, 9.0,

8.1, 4.2 Hz), 2.10-1.87 (m, 2H), 1.86-1.49 (m, 4H). **Diastereomer D:** 7.38-7.28 (m, 5H), 6.57 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz) 5.09 (s, 2H), 3.71-3.66 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.47-3.37 (m, 1H), 2.67-2.44 (m, 1H), 2.10-1.87 (m, 2H), 1.86-1.49 (m, 4H). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) **Four diastereomers:** 166.29 (s), 166.26 (s), 165.77 (s), 165.76 (s), 153.8 (d), 153.6 (d), 152.0 (d), 151.5 (d), 137.8 (s), 137.51 (s), 137.46 (s), 137.4 (s), 128.53 (d), 128.47 (d), 128.41 (d), 128.39 (d), 128.38 (d), 128.37 (d), 128.3 (d), 128.1 (d), 127.99 (d), 127.96 (d), 127.9 (d), 127.80 (d), 115.6 (s), 115.5 (s), 115.3 (s), 115.2 (s), 76.1 (t), 75.92 (t), 75.89 (t), 75.8 (t), 53.39 (q), 53.35 (q), 53.3 (q), 53.1 (q), 44.5 (d), 44.4 (d), 43.8 (d), 43.2 (d), 43.0 (d), 42.9 (d), 41.3 (d), 41.1 (d), 40.9 (d), 40.3 (d), 40.0 (d), 39.1 (d), 31.2 (t), 30.9 (t), 30.58 (t), 30.55 (t), 30.5 (t), 30.4 (t), 28.8 (t), 28.3 (t), 24.3 (t), 24.1 (t), 23.8 (t), 23.3 (t). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 3031, 2954, 2255, 1746, 1625, 1437, 1257. **HRMS** calculated for $[\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{Na}]^+$: 323.1366, found: 323.1373.

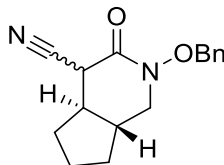
Methyl 2-(*rac*-(1*R*,2*R*)-2-((benzyloxyamino)methyl)cyclopentyl)-2-cyanoacetate (110)



Protected oxime **3.106** (50.0 mg, 0.17 mmol) and Me_2PhSiH (30.6 μL , 0.20 mmol) were successively dissolved in TFA (0.33 mL), and the solution was stirred for 4 h at r.t. The solvent was evaporated and the residue was dissolved in DCM (10 mL), basified with NaHCO_3 to pH \sim 12-13, and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with DCM (2×10 mL) and the combined organics were dried with Na_2SO_4 , filtered and evaporated. The crude mixture was purified by flash chromatography (100 % Hex, then 15 %, then 25 % EtOAc/Hex) to yield 32.9 mg (65 %) of title compound as a colorless oil as a mixture of epimers at the α -cyano center.

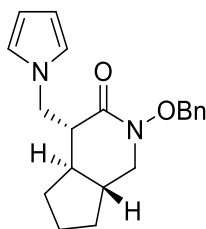
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) **Epimer A:** 7.38-7.28 (m, 5H), 5.52 (br s, 1H), 4.71 and 4.68 (ABq, 2H, $J = 11.7$ Hz), 4.03 (d, 1H, $J = 4.4$ Hz), 3.79 (s, 3H), 3.04 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 2.95-2.79 (m, 1H), 2.33-2.13 (m, 1H), 2.07-1.79 (m, 3H), 1.76-1.52 (m, 3H), 1.50-1.30 (m, 1H). **Epimer B:** 7.38-7.28 (m, 5H), 5.52 (br s, 1H), 4.71 and 4.68 (ABq, 2H, $J = 11.7$ Hz), 3.75 (s, 3H), 3.64 (d, 1H, $J = 5.2$ Hz), 3.08 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 2.95-2.79 (m, 1H), 2.33-2.13 (m, 1H), 2.07-1.79 (m, 3H), 1.76-1.52 (m, 3H), 1.50-1.30 (m, 1H). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) **Epimer A:** 166.9 (s), 137.8 (s), 128.7 (d), 128.54 (d), 128.0 (d), 116.0 (s), 76.2 (t), 56.5 (t), 53.4 (q), 44.8 (d), 42.0 (d), 41.2 (d), 30.8 (t), 29.5 (t), 23.8 (t). **Epimer B:** 166.5 (s), 138.0 (s), 128.6 (d), 128.48 (d), 127.9 (d), 116.4 (s), 76.1 (t), 56.4 (t), 53.3 (q), 44.2 (d), 41.9 (d), 40.6 (d), 31.3 (t), 31.1 (t), 24.0 (t). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 3260, 3031, 2954, 2247, 1743. **HRMS** calculated for $[\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{Na}]^+$: 325.1523, found: 325.1531.

***rac*-(4*aR*,7*aR*)-2-(Benzyloxy)-3-oxotetrahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]pyridine-4-carbonitrile (3.107)**



Protected oxime **3.106** (50.0 mg, 0.17 mmol) and Me₂PhSiH (30.6 μ L, 0.20 mmol) were successively dissolved in TFA (0.33 mL), and the solution was stirred for 45 min at r.t. Pyridine (1 mL) was then added and the mixture was heated to 80 °C and stirred for 30 min. The reaction mixture was then cooled back down to r.t., DCM (5 mL) was added and the organic mixture was washed with NaHCO₃ (sat'd, 10 mL) and HCl (1 N, 10 mL). The organic layer was dried with Na₂SO₄, filtered and evaporated. The crude mixture was purified by flash chromatography (100 % Hex, then 10 %, then 30 %, then 40 % EtOAc/Hex) to yield 38.0 mg (84 %) of title compound as a white solid as a mixture of epimers at the α -cyano center. **m.p.:** 150-152 °C. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) **Epimer A:** 7.46-7.37 (m, 5H), 5.05-4.94 (m, 2H), 3.56 (dd, 1H, *J* = 10.9, 5.3 Hz), 3.32 (d, 1H, *J* = 12.1 Hz), 3.15 (dd, 1H, *J* = 10.9, 10.9 Hz), 2.23-1.59 (m, 6H), 1.42-1.19 (m, 2H). **Epimer B:** 7.46-7.37 (m, 5H), 5.05-4.94 (m, 2H), 3.74 (d, 1H, *J* = 4.9 Hz), 3.45 (dd, 1H, *J* = 10.9, 5.2 Hz), 3.15 (dd, 1H, *J* = 10.9, 10.9 Hz), 2.23-1.59 (m, 6H), 1.42-1.19 (m, 2H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) **Epimer A:** 159.4 (s), 134.8 (s), 129.9 (d), 129.19 (d), 128.78 (d), 116.3 (s), 76.0 (t), 55.4 (t), 45.1 (d), 41.59 (d), 41.56 (d), 30.0 (t), 28.3 (t), 23.2 (t). **Epimer B:** 159.0 (s), 134.7 (s), 130.0 (d), 129.23 (d), 128.8 (d), 115.5 (s), 76.1 (t), 55.7 (t), 42.5 (d), 39.9 (d), 38.8 (d), 28.2 (t), 27.6 (t), 23.5 (t). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 3033, 2953, 2872, 2250, 1667. **HRMS** calculated for [C₁₆H₁₈N₂O₂+Na]⁺: 293.1260, found: 293.1265.

***rac*-(4*R*,4*aR*,7*aR*)-4-((1*H*-pyrrol-1-yl)methyl)-2-(benzyloxy)tetrahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]pyridin-3-one (3.109)**

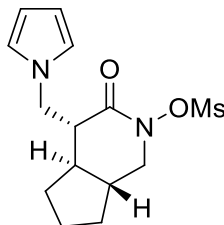


In MeOH (6 mL), nitrile **3.107** (161 mg, 0.59 mmol) was mixed with CoCl₂•6H₂O (283 mg, 1.19 mmol) and stirred at 0 °C for 5 min. NaBH₄ (225 mg, 5.94 mmol) was then added portionwise and the suspension was left to warm up to r.t and stirred for 2 h. Diluted with MeOH, filtered over Celite[®] and evaporated *in vacuo*.

The crude mixture was dissolved in water (1.4 mL) and AcOH (0.34 mL) and AcONa (137 mg, 0.58 mmol) was added. The mixture was heated to 75 °C and stirred for 10 min before 2,5-dimethoxytetrahydrofuran (77 µL, 0.59 mmol) was added. The stirring was continued at the same temperature for 3.5 h before the mixture was cooled back down to r.t. and extracted with DCM (3 × 10 mL). The organic layers were combined, dried with Na₂SO₄, filtered and concentrated. Purification by flash chromatography (20 %, then 30 % EtOAc/Hex) afforded 67.4 mg (35 %) of title compound as a white solid.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.47-7.31 (m, 5H), 6.68 (t, 2H, *J* = 2.1 Hz), 6.13 (t, 2H, *J* = 2.1 Hz), 4.94 and 4.90 (ABq, 2H, *J* = 10.7 Hz), 4.72 (dd, 1H, *J* = 14.2, 4.0 Hz), 4.05 (dd, 1H, *J* = 14.2, 4.0 Hz), 3.48 (dd, 1H, *J* = 10.8, 5.2 Hz), 2.92 (dd, 1H, *J* = 10.8, 10.8 Hz), 2.40 (ddd, 1H, *J* = 10.71, 4.0, 4.0 Hz), 1.94-1.85 (m, 1H), 1.81-1.62 (m, 4H), 1.28-1.03 (m, 3H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 166.9 (s), 135.5 (s), 129.9 (d), 128.8 (d), 128.6 (d), 122.0 (d), 108.2 (d), 75.8 (t), 55.6 (t), 50.5 (d), 48.6 (t), 42.7 (d), 41.5 (d), 29.6 (t), 28.5 (t), 23.6 (t). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 3028, 2954, 2870, 1650, 702. **HRMS** calculated for [C₂₀H₂₄N₂O₂+Na]⁺: 347.1730, found: 347.1734. A crystal structure was obtained for this compound, see Annexe 3.

***rac*-(4*R*,4*aR*,7*aR*)-4-((1*H*-pyrrol-1-yl)methyl)-2-(mesyloxy)tetrahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]pyridin-3-one (3.85)**



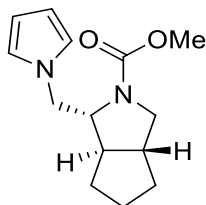
Synthesized from **3.109** according to the hydrogenolysis/hydrogenation general procedure on a 0.03 mmol scale with a reaction time of 20 min. *rac*-(4*R*,4*aR*,7*aR*)-4-((1*H*-pyrrol-1-yl)methyl)-2-hydroxyhexahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]pyridin-3-one was obtained (97 %) as an orange gum and was used without further purification.

m.p.: 150-153 °C. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.78 (bs s, 1H), 6.62 (t, 2H, *J* = 2.0 Hz), 6.10 (t, 2H, *J* = 2.0 Hz), 4.65-4.58 (m, 1H), 1.14-4.08 (m, 1H), 3.80 (dd, 1H, *J* = 11.0, 5.0 Hz), 3.32 (dd, 1H, *J* = 11.0, 11.0 Hz), 2.51-2.45 (m, 1H), 1.94-1.72 (m, 5 H), 1.31-1.15 (m, 3H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 164.0 (s), 121.7 (d), 108.3 (d), 53.2 (t), 48.7 (d), 48.5 (t), 42.9 (d), 40.8 (d), 29.4 (t), 28.4 (t), 23.3 (t). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 3194 (br), 3046, 3010, 2959 2872, 1612, 714. **HRMS** calculated for [C₁₃H₁₈N₂O₂+Na]⁺: 257.1260, found: 257.1259.

rac-(4*R*,4*aR*,7*aR*)-4-((1*H*-pyrrol-1-yl)methyl)-2-hydroxyhexahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]pyridin-3-one was treated according to the mesylation general procedure on a 1.09 mmol scale with a reaction time of 1 h. The crude mixture was purified by flash chromatography (25 % EtOAc/Hex) to obtain title compound (89 %) as a white solid.

m.p.: 123-124 °C. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.62 (t, 2H, *J* = 2.1 Hz), 6.12 (t, 2H, *J* = 2.1 Hz), 4.61 (dd, 1H, *J* = 14.4, 4.1 Hz), 4.10 (dd, 1H, *J* = 14.4, 4.1 Hz), 4.02 (dd, 1H, *J* = 10.2, 5.1 Hz), 3.56 (dd, *J* = 10.2, 10.2 Hz), 3.25 (s, 3H), 2.56 (ddd, 1H, *J* = 11.7, 4.1, 4.1 Hz), 2.05-1.76 (m, 5H), 1.46-1.16 (m, 3H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 168.3 (s), 121.8 (d), 108.6 (d), 58.8 (t), 50.9 (d), 48.2 (t), 43.0 (d), 42.0 (d), 39.4 (q), 29.6 (t), 28.2 (t), 23.6 (t). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 3027, 2972, 1680, 1368, 1179, 727. **HRMS** calculated for [C₁₄H₂₀N₂O₄S+Na]⁺: 335.1036, found: 335.1030.

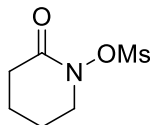
***rac*-(1*R*,3*aR*,6*aR*)-Methyl 1-((1*H*-pyrrol-1-yl)methyl)tetrahydrocyclopenta[*c*]pyrrole-2(1*H*)-carboxylate (3.111)**



Synthesized from **3.85** according to the photochemical rearrangement general procedure on a 0.16 mmol scale with a reaction time of 6.5 h (stopped before completion). The crude mixture was purified by flash chromatography (15 %, then 50 %, then 100 % EtOAc/Hex) to yield 7.3 mg of title compound (18 %) as a colorless film.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.61 (br s, 2H), 6.12 (br s, 2H), 4.54-4.35 (br m, 1H), 4.17-3.88 (br m, 1H), 3.73 (br s, 3H), 3.70-3.63 (br m, 1H), 3.62-6.53 (br m, 1H), 2.76 (br dd, 1H, *J* = 10.3, 10.3 Hz), 2.05-1.93 (m, 2H), 1.86-1.70 (m, 1H), 1.68-1.42 (m, 2H), 1.19-0.97 (m, 3H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) **Rotamer A:** 156.3 (s), 121.5 (d), 108.2 (d), 61.1 (d), 55.6 (d), 52.4 (q), 51.1 (t), 49.8 (t), 49.8 (d), 28.7 (t), 24.0 (t), 24.0 (t). **Rotamer B:** 156.3 (s), 121.2 (d), 108.4 (d), 60.7 (d), 56.8 (d), 52.6 (q), 51.2 (t), 50.1 (t), 49.8 (d), 29.9 (t), 24.0 (t), 23.9 (t). **HRMS** calculated for [C₁₄H₂₀N₂O₂+Na]⁺: 271.1417, found: 271.1419. An IR spectrum could not be acquired due to the small quantity of product obtained.

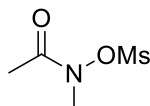
2-oxopiperidin-1-yl methanesulfonate (3.112)



Synthesized from 1-hydroxypiperidin-2-one¹⁶¹ according to the mesylation general procedure on a 0.43 mmol scale with a reaction time of 2 h. The crude mixture was purified by flash chromatography (50 % EtOAc/Hex) to obtain title compound (81 %) as a white solid.

m.p.: 83-86 °C. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.85 (t, 2 H, *J* = 6.0 Hz), 3.22 (s, 3H), 2.57 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz), 2.08-2.00 (m, 2H), 1.89-1.81 (m, 2H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 169.1 (s), 54.8 (t), 38.6 (q), 34.0 (t), 24.2 (t), 21.1 (t). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 2977, 1692, 1362, 1174, 804. **HRMS** calculated for [C₆H₁₁NO₄S+Na]⁺: 216.0301, found: 216.0304.

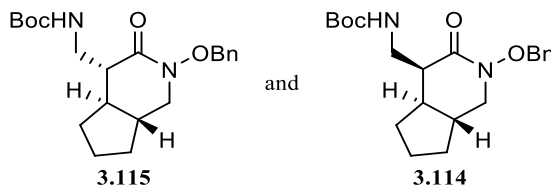
N-methyl-*N*-(methanesulfonyloxy)acetamide (3.113)



Synthesized from *N*-hydroxy-*N*-methylacetamide¹⁶² according to the mesylation general procedure on a 0.56 mmol scale with a reaction time of 30 min. The crude mixture was purified by flash chromatography (50 % EtOAc/Hex) to obtain title compound (81 %) as a pale yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.45 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.23 (s, 3H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 173.6 (s), 39.4 (q), 37.5 (q), 21.3 (q). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 2957, 1697, 1362, 1182, 792. **HRMS** calculated for [C₄H₉NO₄S+Na]⁺: 190.0144, found: 190.0146.

t-Butyl (*rac*-(4*R*,4*aR*,7*aR*)-2-(benzyloxy)-3-oxotetrahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]pyridin-4-yl)methylcarbamate (3.115) and *t*-butyl (*rac*-(4*S*,4*aR*,7*aR*)-2-(benzyloxy)-3-oxotetrahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]pyridin-4-yl)methylcarbamate (3.114)



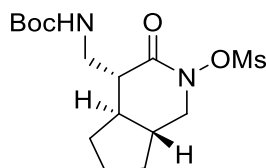
In MeOH (45 mL), nitrile **3.107** (1.80 g, 6.64 mmol) was mixed with CoCl₂•6H₂O (3.16 g, 13.3 mmol) and stirred at 0 °C for 5 min. NaBH₄ (2.51 g, 66.4 mmol) was then added portionwise and the suspension was left to warm up to r.t and stirred for 3 h. Aqueous NaHCO₃ (sat'd, 74 mL) was added, followed by Boc₂O (1.74 g, 7.97 mmol). After stirring for 18 h, the mixture was diluted with water (50 mL), then

extracted with EtOAc (3 × 50 mL). The combined organic layers were washed with NH₄Cl (sat'd, 50 mL) and brine (50 mL), dried with MgSO₄, filtered and concentrated. Purification by flash chromatography (10 %, then 15 %, then 20 %, then 40 % EtOAc/Hex) afforded 938 mg (38 %) of the less polar desired isomer **3.115** as a colorless oil, and 308 mg (12 %) of isomer **3.114** as a white solid.

Diastereomer (3.115): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.47-7.34 (m, 5H), 5.51 (br s, 1H), 5.00 and 4.90 (ABq, 2H, J_{AB} = 10.3 Hz), 3.63-3.54 (m, 2H), 3.32-3.22 (m, 1H), 3.16 (dd, 1H, J = 10.7, 10.7 Hz), 2.29-2.21 (m, 1H), 2.16-2.04 (m, 1H), 1.89-1.64 (m, 4H), 1.59-1.36 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.32-1.15 (m, 2H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 169.2 (s), 156.1 (s), 135.2 (s), 129.5 (d), 128.8 (d), 128.5 (d), 78.9 (s), 75.6 (t), 55.4 (t), 49.1 (d), 43.7 (d), 41.5 (d), 40.3 (t), 29.7 (t), 28.6 (t), 28.4 (q), 23.3 (t). IR (neat) ν (cm⁻¹) 3434-3307 (br), 3032, 2956, 1706, 1652, 1498, 1249. HRMS calculated for [C₂₁H₃₀N₂O₄+Na]⁺: 397.2098, found: 397.2108.

Diastereomer (3.114): m.p.: 114-120 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.47-7.34 (m, 5H), 5.50 (br s, 1H), 4.97 and 4.95 (ABq, 2H, J_{AB} = 10.7 Hz), 3.63-3.53 (m, 1H), 3.52 (dd, 1H, J = 10.6, 5.0 Hz), 3.14 (dd, 1H, J = 10.6, 10.6 Hz), 3.11-3.02 (m, 1H), 2.73 (ddd, 1H, J = 10.2, 5.1, 5.1 Hz), 1.87-1.64 (m, 6H), 1.44 (s, 9H), 1.29-1.09 (m, 2H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 168.8 (s), 156.0 (s), 135.2 (s), 129.7 (d), 128.9 (d), 128.6 (d), 79.3 (s), 75.6 (t), 56.0 (t), 43.80 (d), 43.75 (d), 38.9 (t), 37.2 (d), 28.5 (q), 28.4 (t), 26.0 (t), 23.5 (t). IR (neat) ν (cm⁻¹) 3448-3218 (br), 3048, 2938, 1705, 1634, 1543, 1249. HRMS calculated for [C₂₁H₃₀N₂O₄+Na]⁺: 397.2098, found: 397.2101. A crystal structure was obtained for this compound, see Annexe 3.

***t*-Butyl (*rac*-(4*R*,4*aR*,7*aR*)-2-(mesyloxy)-3-oxotetrahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]pyridin-4-yl)methylcarbamate (3.116)**



Synthesized from **3.115** according to the hydrogenolysis/hydrogenation general procedure on a 2.51 mmol scale with a reaction time of 18 h. *t*-Butyl (*rac*-(4*R*,4*aR*,7*aR*)-2-hydroxy-3-oxooctahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]pyridin-4-yl)methylcarbamate was obtained (94 %) as an orange gum and was used without further purification.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.31 (br s, 1H), 5.42 (br s, 1H), 3.86 (dd, 1H, J = 10.8, 5.3 Hz), 3.62 (ddd, 1H, J = 13.7, 7.1, 3.6 Hz), 3.38 (dd, 1H, J = 10.8, 10.8 Hz), 3.33-3.21 (m, 1H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.14 (dddd, 1H, J = 12.3, 6.2, 6.2, 6.2 Hz), 2.01-1.77 (m, 4H), 1.65-1.22 (m, 3H), 1.44 (s, 9H). ¹³C

NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 166.3 (s), 155.9 (s), 78.7 (s), 54.4 (t), 47.6 (d), 43.2 (d), 40.7 (d), 40.0 (t), 29.4 (t), 28. (t), 28.2 (q), 23.0 (t). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 3464-3186 (br), 3181-3073 (br), 2950, 1710, 1625, 1500, 1247. **HRMS** calculated for [C₁₄H₂₄N₂O₄+Na]⁺: 307.1628, found: 307.1633.

t-Butyl (*rac*-(4*R*,4*aR*,7*aR*)-2-hydroxy-3-oxooctahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]pyridin-4-yl)methylcarbamate was treated according to the mesylation general procedure on a 2.83 mmol scale with a reaction time of 15 min. The crude mixture was purified by flash chromatography (5 %, then 10 % EtOAc/DCM) to obtain title compound (79 %) as a white solid.

m.p.: 45-50 °C. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.21 (br s, 1H), 4.10 (dd, 1H, *J* = 9.7, 4.8 Hz), 3.63-3.55 (m, 1H), 3.55 (dd, 1H, *J* = 10.8, 9.7 Hz), 3.33 (ddd, 1H, *J* = 13.9, 6.4, 6.4 Hz), 3.24 (s, 3H), 2.44-2.36 (m, 1H), 2.20-2.07 (m, 1H), 2.07-1.80 (m, 4H), 1.68-1.56 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.40-1.22 (m, 2H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 170.7 (s), 156.1 (s), 79.5 (s), 59.2 (t), 49.8 (d), 44.0 (d), 42.0 (d), 40.1 (t), 39.1 (q), 29.7 (t), 28.5 (q), 28.4 (t), 23.6 (t). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 3447-3345 (br), 2973, 1693, 1504, 1365, 1243, 1179, 1166, 807. **HRMS** calculated for [C₁₅H₂₆N₂O₆S+Na]⁺: 385.1404, found: 385.1419.

***t*-Butyl (*rac*-(4*S*,4*aR*,7*aR*)-2-(mesyloxy)-3-oxotetrahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]pyridin-4-yl)methylcarbamate (3.119)**



Synthesized from **3.114** according to the hydrogenolysis/hydrogenation general procedure on a 0.82 mmol scale with a reaction time of 31 h. The crude mixture was purified by flash chromatography (50 % EtOAc, then 3 %, then 5 % MeOH/DCM) to yield *t*-butyl (*rac*-(4*S*,4*aR*,7*aR*)-2-hydroxy-3-oxooctahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]pyridin-4-yl)methylcarbamate was obtained (42 %) as a white solid.

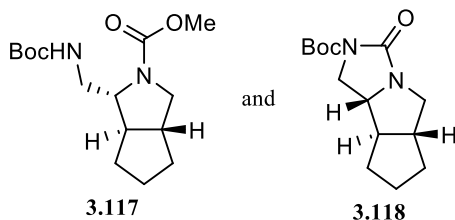
m.p.: 126-127 °C. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm). 8.36 (br s, 1H), 5.48 (br s, 1H), 3.87 (dd, 1H, *J* = 11.0, 5.3 Hz), 3.68-3.58 (m, 1H), 3.35 (dd, 1H, *J* = 11.0, 11.0 Hz), 3.13-3.03 (m, 1H), 2.82 (ddd, 1H, *J* = 10.3, 5.2, 5.2 Hz), 2.09-1.72 (m, 5H) 1.66-1.49 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.36-1.22 (m, 1H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 166.1 (s), 155.8 (s), 79.3 (s), 54.6 (t), 43.5 (d), 42.0 (d), 38.9 (t), 36.7 (d), 28.5 (q), 28.3 (t), 26.0 (t), 23.3 (t). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 3388, 3197 (br), 2970, 1688, 1621, 1536, 1273. **HRMS** calculated for [C₁₄H₂₄N₂O₄+H]⁺: 285.1809, found: 285.1813.

t-butyl (*rac*-(4*S*,4*aR*,7*aR*)-2-hydroxy-3-oxooctahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]pyridin-4-yl)methylcarbamate was treated according to the mesylation general procedure on a 0.41 mmol scale with a reaction time of

15 min. The crude mixture was purified by flash chromatography (35 % EtOAc/Hex) to obtain title compound (90 %) as a white solid.

m.p.: 66-69 °C. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.05 (br s, 1H), 4.06 (dd, 1H, *J* = 10.0, 5.1 Hz), 3.55-3.48 (m, 1H), 3.48 (dd, 1H, *J* = 10.0, 10.0 Hz), 3.33-3.26 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.82 (ddd, 1H, *J* = 10.0, 5.1, 5.1 Hz), 2.23-2.11 (m, 1H), 1.96-1.86 (m, 2H), 1.84-1.67 (m, 3 H), 1.58-1.47 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.31-1.19 (m, 1H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 170.0 (s), 155.7 (s), 79.6 (s), 59.5 (t), 45.4 (d), 43.9 (d), 38.8 (q), 38.8 (t), 37.6 (d), 28.4 (q), 28.0 (t), 25.8 (t), 23.6 (t). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 3413 (br), 2965, 1689, 1527, 1366, 1171, 813. **HRMS** calculated for [C₁₅H₂₆N₂O₆S+Na]⁺: 385.1404, found: 385.1409.

***rac*-(1*R*,3*aR*,6*aR*)-Methyl 1-((*t*-butoxycarbonylamino)methyl)tetrahydrocyclopenta[*c*] pyrrole-2(1*H*)-carboxylate (3.117) and *rac*-(5*aR*,8*aR*,8*bR*)-*t*-butyl 3-oxohexahydro-2-azacyclopenta[*a*]pyrrolizine-2-carboxylate (3.118)**



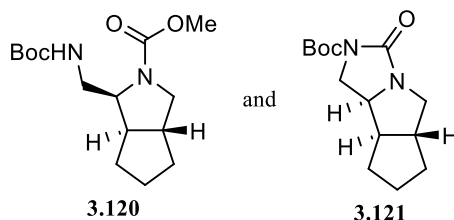
Synthesized from **3.116** according to the photochemical rearrangement general procedure on a 0.27 mmol scale with a reaction time of 2 h. The crude mixture was purified by flash chromatography (progressive gradient from 20 % to 100 % EtOAc/Hex) to obtain both the less polar carbamate **3.117** (41 %) and the more polar urea **3.118** (43 %) as white solids.

Carbamate 3.117: m.p.: 104-105 °C. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.75 (br s, 1H), 3.96-3.59 (m, 2H), 3.71 (br s, 3H), 3.44-3.25 (m, 2H), 2.91 (dd, 1H, *J* = 9.9, 9.9 Hz), 2.17-2.06 (m, 2H), 1.91-1.67 (m, 4H), 1.47 (s, 9H), 1.39-1.16 (m, 2H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) **Rotamer A:** 156.3 (s), 156.3 (s), 79.0 (s), 61.5 (d), 55.9 (d), 52.5 (q), 50.0 (t), 49.6 (d), 43.9 (t), 28.7 (t), 28.6 (q), 24.4 (t), 24.3 (t). **Rotamer B:** 156.8 (s), 156.8 (s), 79.4 (s), 60.1 (d), 56.4 (d), 52.5 (q), 50.3 (t), 49.6 (d), 43.0 (t), 28.7 (t), 28.6 (q), 24.8 (t), 24.3 (t). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 3379, 2979, 1694, 1686, 1515, 1250. **HRMS** calculated for [C₁₅H₂₆N₂O₄+Na]⁺: 321.1785, found: 321.1791.

Urea 3.118: m.p.: 86-89 °C. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.92 (dd, 1H, *J* = 10.8, 9.2 Hz), 3.63 (dd, 1H, *J* = 10.8, 4.9 Hz), 3.49 (ddd, 1H, *J* = 9.2, 9.2, 4.9 Hz), 3.38 (dd, 1H, *J* = 9.9, 7.4 Hz), 3.07 (dd, 1H, *J* = 10.9, 9.9 Hz), 2.24-2.09 (m, 3H), 1.83-1.59 (m, 3H), 1.52 (s, 9H), 1.36-1.17 (m, 2H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 157.0 (s), 150.9 (s), 82.3 (s), 57.8 (d), 56.2 (d), 53.5 (d), 47.9 (t), 46.7 (t),

29.2 (t), 28.2 (q), 24.7 (t), 22.5 (t). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 2966, 1767, 1693, 1257. **HRMS** calculated for [C₁₄H₂₂N₂O₃+Na]⁺: 289.1523, found: 289.1529.

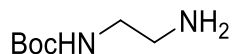
***rac*-(1*S*,3*aR*,6*aR*)-Methyl 1-((*t*-butoxycarbonylamino)methyl)tetrahydrocyclopenta[*c*] pyrrole-2(1*H*)-carboxylate (3.120) and *rac*-(5*aR*,8*aR*,8*bS*)-*t*-butyl 3-oxohexahydro-2-azacyclopenta[*a*]pyrrolizine-2-carboxylate (3.121)**



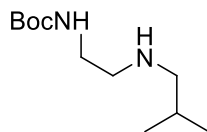
Synthesized from **3.119** according to the photochemical rearrangement general procedure on a 0.27 mmol scale with a reaction time of 2 h. The crude mixture was purified by flash chromatography (20 %, then 40 % EtOAc/Hex) to obtain the less polar carbamate **3.120** (33 %) as a colorless oil and the more polar urea **3.121** (48 %) as a white solid.

Carbamate 3.120: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) **Rotamer A:** 5.91 (br s, 1H), 3.97-3.91 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.49 (dd, 1H, *J* = 10.0, 6.7 Hz), 3.31 (ddd, 1H, *J* = 12.8, 4.9, 4.9 Hz), 3.09 (ddd, 1H, *J* = 12.8, 9.7, 3.1 Hz), 2.85 (dd, 1H, *J* = 10.0, 10.0 Hz), 2.18-1.90 (m, 4H), 1.78-1.61 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.37-1.15 (m, 2H). **Rotamer B:** 4.74 (br s, 1H), 3.82 (ddd, 1H, *J* = 6.7, 6.7, 6.7 Hz), 3.72 (s, 3H), 3.53 (dd, 1H, *J* = 9.9, 6.5 Hz), 3.27-3.13 (m, 2H), 2.90 (dd, 1H, *J* = 9.9, 9.9 Hz), 2.18-1.90 (m, 4H), 1.78-1.61 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.37-1.15 (m, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) **Rotamer A:** 157.6 (s), 156.5 (s), 79.1 (s), 56.3 (d), 53.5 (d), 52.7 (q), 49.2 (t), 47.6 (d), 43.1 (t), 28.5 (q), 28.3 (t), 24.72 (t), 21.87 (t). **Rotamer B:** 156.1 (s), 155.9 (s), 79.1 (s), 56.2 (d), 54.0 (d), 52.6 (q), 49.2 (t), 46.4 (d), 41.3 (t), 28.6 (q), 28.2 (t), 24.65 (t), 21.92 (t). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 3340, 2969, 1709, 1682, 1449, 1365. **HRMS** calculated for [C₁₅H₂₆N₂O₄+Na]⁺: 321.1785, found: 321.1588.

Urea 3.121: m.p.: 106-113 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.91 (ddd, 1H, *J* = 9.8, 8.4, 8.4 Hz), 3.83-3.73 (m, 2H), 3.38 (dd, 1H, *J* = 10.5, 10.5 Hz), 2.70 (dd, 1H, *J* = 10.5, 10.5 Hz), 2.23-2.08 (m, 3H), 1.84-1.58 (m, 3H), 1.52 (s, 9H), 1.36-1.17 (m, 2H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 158.6 (s), 150.9 (s), 82.4 (s), 54.0 (d), 51.4 (d), 51.2 (d), 51.0 (d), 46.0 (d), 28.8 (d), 28.2 (q), 22.7 (d), 20.2 (d). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 2960, 1719, 1699, 1344. **HRMS** calculated for [C₁₄H₂₂N₂O₃+Na]⁺: 289.1523, found: 289.1534. A crystal structure was obtained for this compound, see Annexe 3.

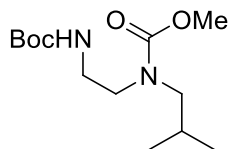
***t*-Butyl 2-aminoethylcarbamate (3.123)**

Synthesized according to a known literature procedure.¹⁶³ Characterization matches the reported data.

***t*-Butyl 2-(isobutylamino)ethylcarbamate (3.124)**

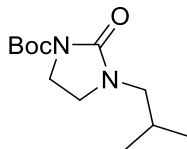
Monoprotected diamine **3.123** (7.34 g, 45.8 mmol) and isobutyraldehyde (8.36 mL, 91.6 mmol) were stirred in MeOH (170 mL) for 30 min. The solution was then cooled to 0 °C and NaBH₄ (5.20 g, 137 mmol) was added portionwise. The mixture was allowed to warm to r.t. and stirred another 30 min. Water (200 mL) was added, most of the MeOH was removed under reduced pressure and the residue was extracted with EtOAc (3 × 100 mL). The organics were combined and washed with brine (200 mL), dried with Na₂SO₄, filtered and evaporated to give 9.86 g (99 %) of crude title material that was used without further purification.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.92 (br s, 1H), 3.21 (dt, 2H, *J* = 5.9, 5.9 Hz), 2.71 (t, 2H, *J* = 5.9 Hz), 2.40 (d, 2H, *J* = 6.7 Hz), 1.71 (nonaplet, 1H, *J* = 6.7), 1.45 (s, 9H), 0.90 (d, 6H, *J* = 6.7 Hz).

***t*-Butyl 2-(methoxycarbonyl(isobutyl)amino)ethylcarbamate (3.125)**

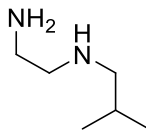
A solution of diamine **3.124** (149 mg, 0.69 mmol) and Et₃N (192 μL, 1.38 mmol) in DCM (2.3 mL) was cooled to 0 °C. Methyl chloroformate (64.0 μL, 0.83 mmol) was added and the mixture was stirred at 0 °C for 2h. Water (5 mL) was added, the phases were separated and the aqueous layer was extracted again with DCM (2 × 5 mL). The organics were combined, washed with brine (10 mL), dried with Na₂SO₄, filtered and concentrated. The crude mixture was purified by flash chromatography (15 %, then 20 % EtOAc/Hex) to afford 80.6 mg (43 %) of title material as a colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.69 (s, 3H), 3.42-3.19 (br m, 4H), 3.13-3.01 (br m, 2H), 1.98-1.83 (br m, 1H), 1.44 (s, 9H), 0.87 (d, 6H, *J* = 6.5 Hz). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) **Rotamer A:** 157.8 (s), 156.1 (s), 79.2 (s), 55.0 (t), 52.5 (q), 47.4 (t), 39.2 (t), 28.4 (q), 27.6 (d), 20.0 (q). **Rotamer B:** 157.1 (s), 156.1 (s), 79.2 (s), 55.3 (t), 52.5 (q), 46.8 (t), 39.2 (t), 28.4 (q), 27.3 (d), 20.0 (q). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 3348, 2960, 1685, 1163. **HRMS** calculated for [C₁₃H₂₆N₂O₄+Na]⁺: 297.1785, found: 297.1790.

***t*-Butyl 3-isobutyl-2-oxoimidazolidine-1-carboxylate (3.126)**

To a solution of diamine **3.124** (4.87 g, 22.5 mmol) in toluene (45 mL) was added slowly triphosgene (1.24 g, 7.49 mmol). The suspension was heated to reflux and stirred for 2 h, before it was cooled back down to r.t. and brine (30 mL) was added. The biphasic mixture was extracted with DCM (2 × 30 mL), the organics were combined, dried with Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (30 %, then 100 % EtOAc/Hex) to give 1.32 g (24 %) of the desired material as a colorless oil.

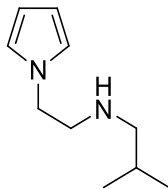
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.77 (t, 2H, *J* = 8.1 Hz), 3.34 (t, 2H, *J* = 8.1 Hz), 3.04 (d, 2H, *J* = 7.0 Hz), 1.89 (nonaplet, 1H, *J* = 7.0 Hz), 1.53 (s, 9H), 0.91 (d, 6H, *J* = 7.0). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 154.6 (s), 151.2 (s), 82.3 (s), 51.6 (t), 41.8 (t), 40.7 (t), 28.3 (q), 26.8 (d), 20.1 (q). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 2960, 1772, 1736, 1702, 1154. **HRMS** calculated for [C₁₂H₂₂N₂O₃+Na]⁺: 265.1523, found: 265.1526.

***N*¹-Isobutylethane-1,2-diamine (3.127)**

TFA (70 mL) was slowly added to a solution of protected diamine **3.124** (9.86 g, 45.6 mmol) in DCM (70 mL) and the mixture was stirred for 15 min. Concentrated under reduced pressure, while being careful not to evaporate the volatile desired compound. The residue was basified with NaOH (4 N), and was then extracted with DCM (5 × 50 mL). The organic layers were combined, dried with Na₂SO₄, filtered and evaporated to give 4.46 g (84 %) of the title material as a yellow and cloudy solution, which was used in the next step without further purification.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2.81-2.77 (m, 2H), 2.67-2.63 (m, 2H), 2.42 (d, 2H, *J* = 6.7 Hz), 1.73 (nonaplet, 1H, *J* = 6.7 Hz), 1.20 (br s, 1H), 0.91 (d, 6H, *J* = 6.7 Hz).

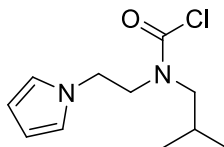
***N*-(2-(1*H*-Pyrrol-1-yl)ethyl)-2-methylpropan-1-amine (3.128)**



In an open flask, diamine **3.127** (50.0 mg, 0.43 mmol) and NaOAc (34.2 mg, 0.42 mmol) were added to a mixture of water (1 mL) and AcOH (0.25 mL). The solution was heated to 75 °C without a condenser and stirred for 10 min before adding 2,5-dimethoxytetrahydrofuran (55.8 μ L, 0.43 mmol) and continuing heating for a further 2 h. The reaction mixture was cooled back down to r.t., basified with NaOH (4 N) and extracted with CHCl₃ (5 \times 5 mL). The organics were combined, dried with Na₂SO₄, filtered and concentrated. The crude mixture contains mostly the title compound (87.7 mg, quant.) that can be used as is for further reactions. It was purified by distillation under vacuum (< 1 torr) for characterization purposes.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.69 (dd, 2H, J = 2.1, 21 Hz), 6.16 (dd, 2H, J = 2.1 Hz), 4.01 (t, 2H, J = 6.1 Hz), 2.93 (t, 2H, J = 6.1 Hz), 2.41 (d, 2H, J = 6.7 Hz), 1.69 (nonaplet, 1H, J = 6.7 Hz), 1.11 (br s, 1H), 0.87 (d, 6H, 6.7 Hz). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 120.7 (d), 108.3 (d), 57.7 (t), 50.8 (t), 49.7 (t), 28.4 (d), 20.6 (q). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 3327, 3101, 2953, 719. **HRMS** calculated for [C₁₀H₁₈N₂+H]⁺: 167.1543, found: 167.1547.

2-(1*H*-Pyrrol-1-yl)ethyl(isobutyl)carbamic chloride (3.129)

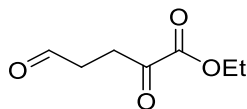


To a solution of pyrrole **3.128** (71.5 mg, 0.43 mmol) in toluene (0.86 mL) was added triphosgene (23.7 mg, 0.14 mmol). The suspension was heated to reflux and stirred for 2 h, before it was cooled back down to r.t. and brine (5 mL) was added. The biphasic mixture was extracted with DCM (2 \times 5 mL), the organics were combined, dried with Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (15 % EtOAc/Hex) to give 31.8 mg (32 %) of title material as a colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) **Rotamer A:** 6.64 (br s, 2H), 6.18 (dd, 2H, J = 2.0, 2.0 Hz), 4.12 (t, 2H, J = 5.9 Hz), 3.62 (t, 2H, J = 5.9 Hz), 2.82 (d, 2H, J = 7.3 Hz), 1.99-1.78 (m, 1H), 0.86 (d, 6H, J = 6.7 Hz). **Rotamer B:** 6.64 (br s, 2H), 6.18 (dd, 2H, J = 2.0, 2.0 Hz), 4.14 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 3.71 (t, 2H, 6.5 Hz), 2.84 (d, 2H, J = 6.5 Hz), 1.99-1.78 (m, 1H), 0.86 (d, 6H, J = 6.7 Hz). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) **Rotamer A:** 149.9 (s), 120.8 (d), 109.3 (d), 59.0 (t), 52.1 (t), 46.6 (t), 27.9 (d), 19.9 (q).

Rotamer B: 149.1 (s), 120.7 (d), 109.4 (d), 57.4 (t), 52.6 (t), 48.1 (t), 27.1 (d), 19.9 (q). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 3104, 2960, 1720, 722. **HRMS** calculated for $[\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}+\text{H}]^+$: 229.1102, found: 229.1110.

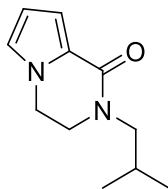
Ethyl 2,5-dioxopentanoate (3.131)



To a vigorously stirred suspension of magnesium turnings (2.33 g, 95.80 mmol) in THF (55 mL) was added 4-bromo-1-pentene (4.51 mL, 44.5 mmol) dropwise. The suspension was stirred for 10 minutes, then the supernatant solution of Grignard reagent was transferred *via* cannula to a flask cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ containing a solution of diethyl oxalate (4.65 mL, 34.2 mmol) in THF (30 mL) and Et₂O (65 mL). After stirring for a further 4 h at this temperature, the reaction was quenched by addition of NH₄Cl (sat'd, 100 mL), warmed back up to r.t. and extracted with EtOAc (3×100 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated to afford 3.74 g (70 %) of crude ethyl 2-oxohex-5-enoate as a yellow oil that was used in the next step without further purification.

A portion of the crude ethyl 2-oxohex-5-enoate (300 mg, 1.92 mmol) was dissolved in DCM (11.3 mL) and cooled down to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Ozone was bubbled through the solution until a blue color appeared (3 min). The flow of ozone was then replaced with argon until the blue color disappeared, indicating removal of excess ozone. The bubbling was stopped, and the flask was capped with a septum fitted with an argon inlet. Ph₃P (554 mg, 2.11 mmol) was added to the mixture while still at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. It was then allowed to warm up to r.t. and stirred for 1.5 h. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*, and the residue was purified by flash chromatography (80, then 100 % Et₂O/Hex) to yield 199.3 mg (66 %) of the desired material as a colorless oil. Characterization matches the data previously reported in the literature.¹⁶⁴

2-Isobutyl-3,4-dihydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-1(2*H*)-one (3.130)

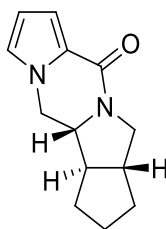


In an open flask, diamine **3.127** (133 mg, 1.14 mmol) and NaOAc (91.1 mg, 1.11 mmol) were added to a mixture of water (2.6 mL) and AcOH (0.65 mL). The solution was heated to $75\text{ }^{\circ}\text{C}$ and stirred for 10 min before adding ketoaldehyde **3.131** (199 mg, 1.26 mmol) and continuing heating for a further 30 min. The reaction mixture was cooled back down to r.t., basified with NaOH (1 N) and stirred at room

temperature for 18 h. The mixture was extracted with DCM (3 × 20 mL), the organics were combined, dried with Na₂SO₄, filtered and concentrated. The crude mixture was purified by flash chromatography (15 % , then 40 % EtOAc/Hex) to afford 102 mg (47 %) of the desired compound as a colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.91 (dd, 1H, *J* = 3.8, 1.6 Hz), 6.70 (dd, 1H, *J* = 2.5, 1.6 Hz), 6.21 (dd, 1H, *J* = 3.8, 2.5 Hz), 4.15-4.11 (m, 2H), 3.67-3.63 (m, 2H), 3.35 (d, 2H, *J* = 6.9 Hz), 1.99 (nonaplet, 1H, *J* = 6.9 Hz), 0.95 (d, 6H, *J* = 6.9 Hz). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 159.8 (s), 125.2 (s), 122.6 (d), 113.4 (d), 109.9 (d), 53.6 (t), 46.7 (t), 43.9 (t), 27.5 (d), 20.3 (q). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 3109, 2958, 1626, 731. **HRMS** calculated for [C₁₁H₁₆N₂O+Na]⁺: 215.1155, found: 215.1165.

ABDE core of palau'amine(3.84)

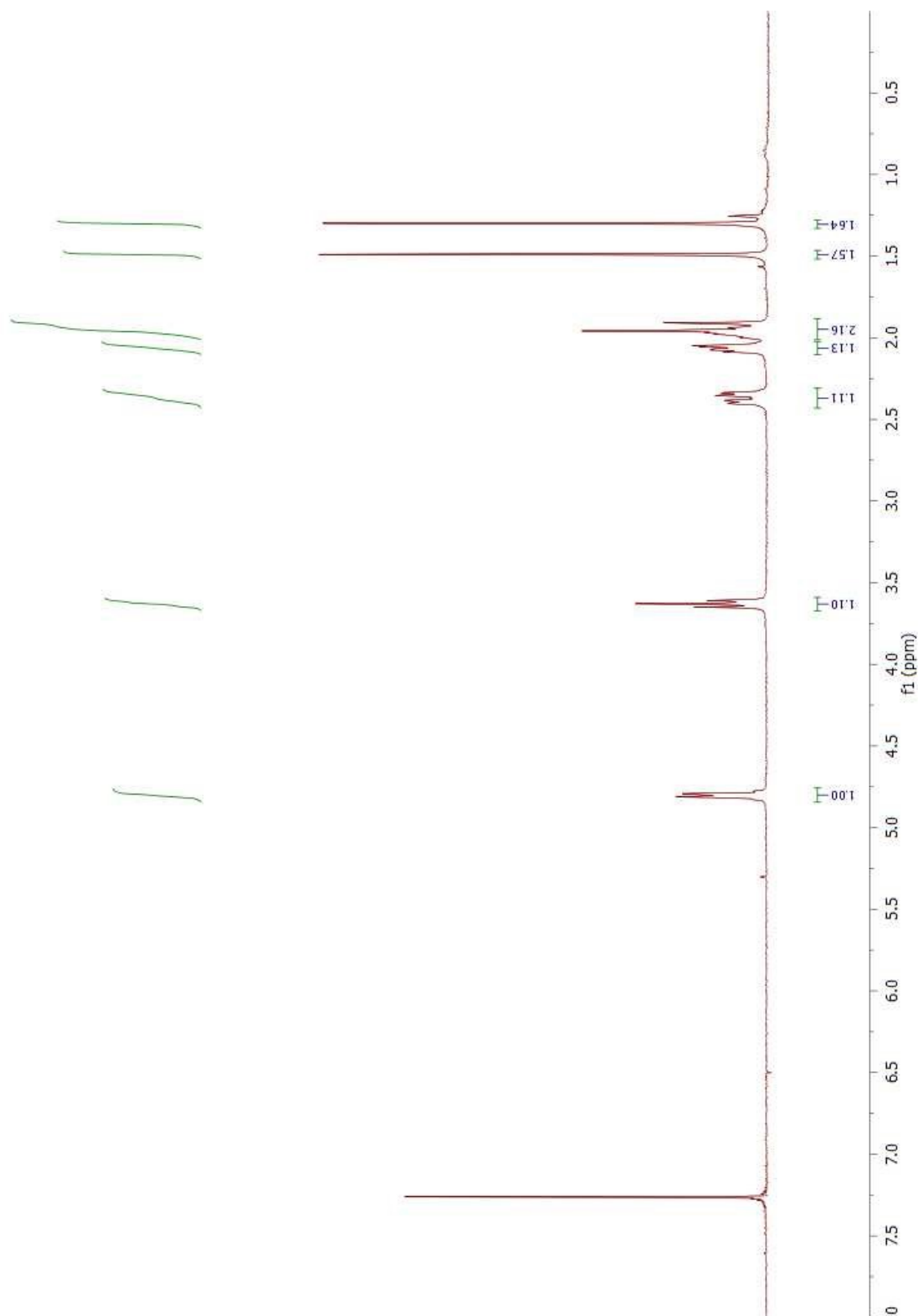
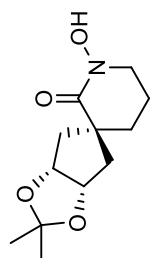


In an open sealable pressure tube, a mixture of carbamate **3.117** and urea **3.118** (0.40 mmol total) were stirred at r.t. with concentrated HBr (8.9 M, 0.46 mL) and AcOH (glacial, 0.23 mL) for 10 minutes until all gas evolution ceased. The tube was then sealed, heated to 125 °C and stirred for 20 h. When cleavage of the urea and carbamate were complete, the mixture was cooled down to r.t. and transferred to an open round-bottom flask. HBr was neutralized by addition of a NaOH solution (8.9 M, 0.46 mL), AcONa (31.8 mg, 0.388 mmol) was added and the mixture was stirred at 75 °C for 10 minutes before addition of ketoaldehyde **3.131** (69.6 mg, 0.440 mmol). Stirring at 75 °C in the open flask was continued for 30 min until formation of the pyrrole was complete. The mixture was cooled to r.t again, basified to pH ~11 by addition of NaOH (1 N) and stirred for 18 h. It was then extracted with DCM (3 × 25 mL), dried with Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the crude mixture (40 %, then 80 % EtOAc/Hex) yielded 31.9 mg (37 %) of title compound as a colorless solid.

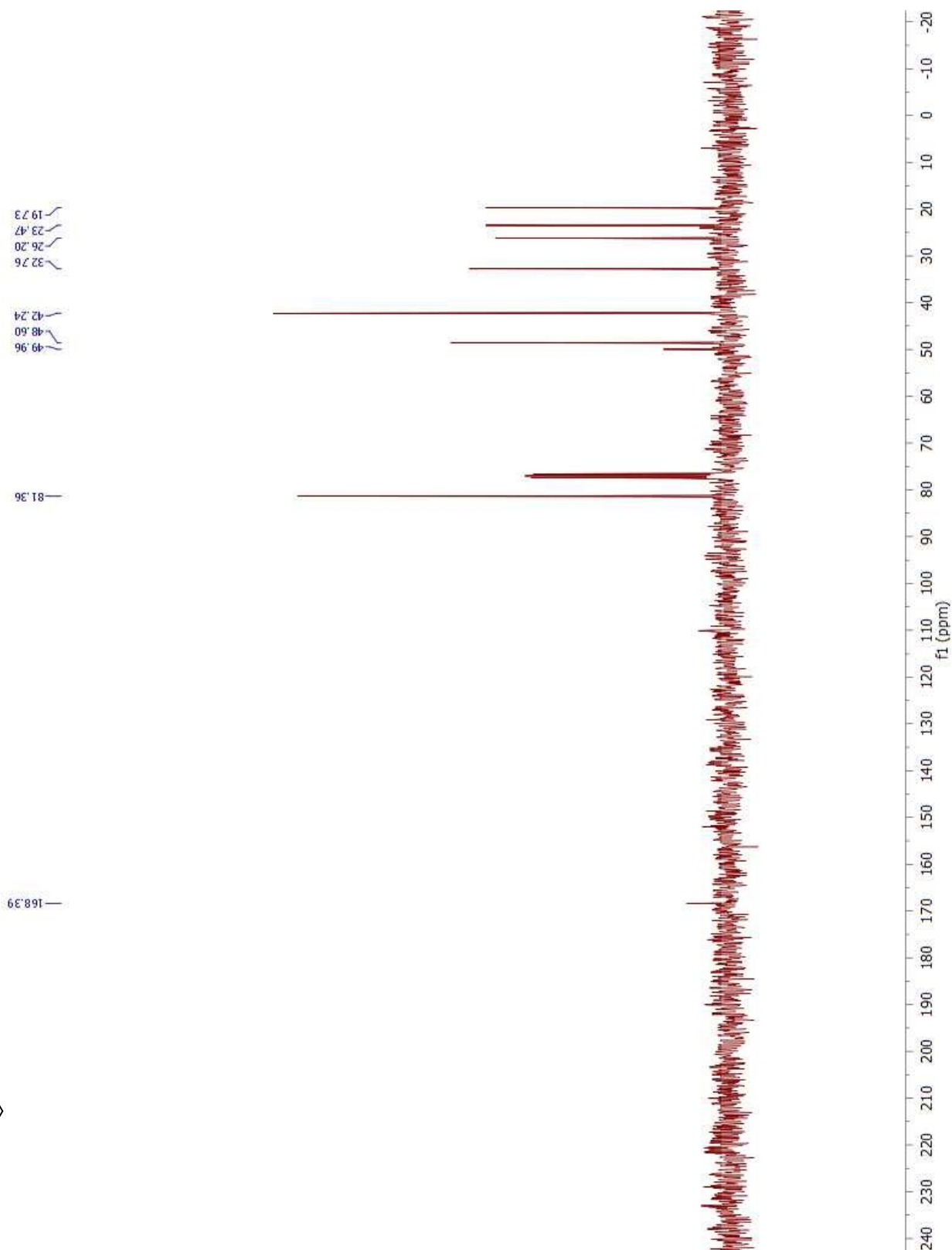
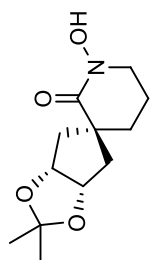
m.p.: 251-256 °C. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.85 (dd, 1H, *J* = 3.7, 1.4 Hz), 6.65 (dd, 1H, *J* = 2.4, 1.4 Hz), 6.16 (dd, 1H, *J* = 3.7, 2.4 Hz), 4.26-4.20 (m, 1H), 3.94 (dd, 1H, *J* = 10.9, 7.1 Hz), 3.84-3.69 (m, 2H), 3.02 (dd, 1H, *J* = 10.9, 10.9 Hz), 2.21-2.11 (m, 2H), 2.09-1.95 (m, 1H), 1.90-1.72 (m, 3H), 1.41-1.25 (m, 2H). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 158.5 (s), 125.6 (s), 122.7 (d), 112.4 (d), 109.6 (d), 59.2 (d), 55.7 (d), 49.7 (d), 49.3 (t), 45.7 (t), 28.8 (t), 24.6 (t), 23.3 (t). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 3116, 2958, 2872, 1621, 737. **HRMS** calculated for [C₁₃H₁₆N₂O+Na]⁺: 239.1155, found: 239.1154. A crystal structure was obtained for this compound, see Annexe 3.

ANNEXE 2 : SPECTRES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE DES PROTONS, DES
CARBONES ET DES FLUORS

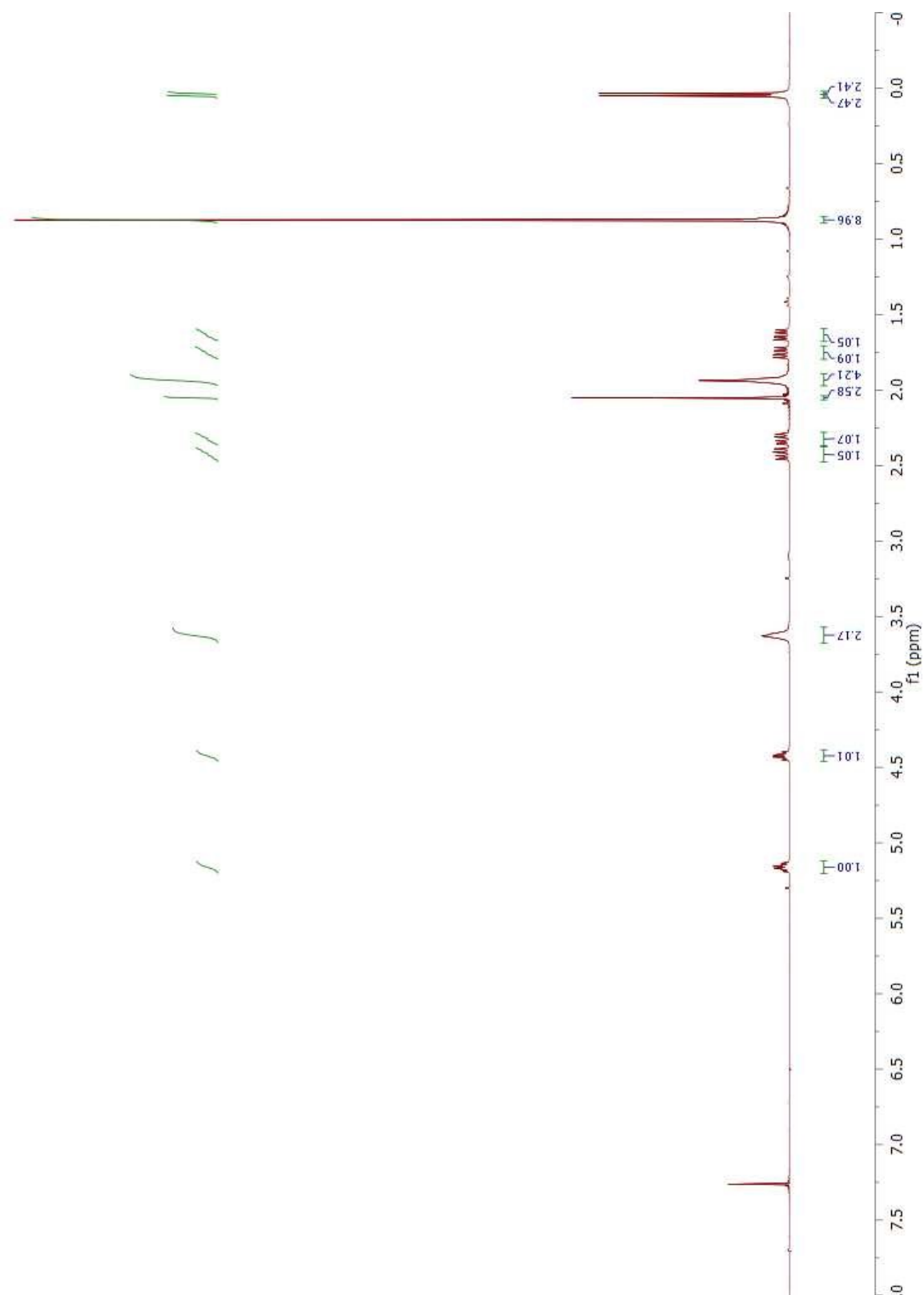
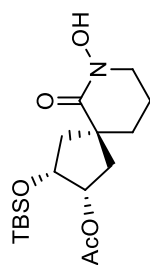
***meso*-(3a*R*,3'*s*,6a*S*)-1'-Hydroxy-2,2-dimethylspiro[cyclopenta[*d*][1,3]-dioxolane-5,3'-piperidin]-2'-one (1.23)**



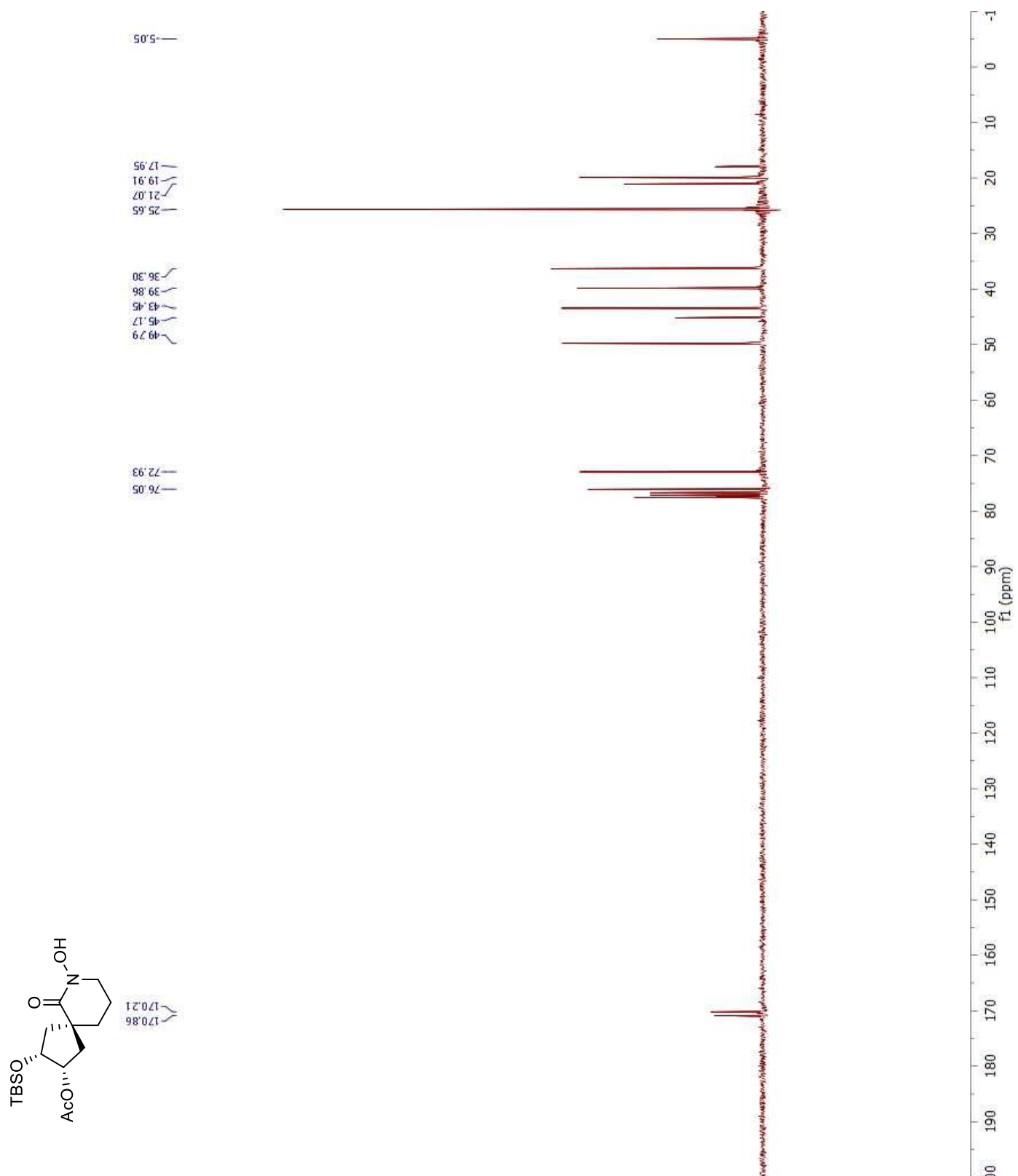
***meso*-(3*aR*,3'*s*,6*aS*)-1'-Hydroxy-2,2-dimethylspiro[cyclopenta[*d*][1,3]-dioxolane-5,3'-piperidin]-2'-one (1.23)**



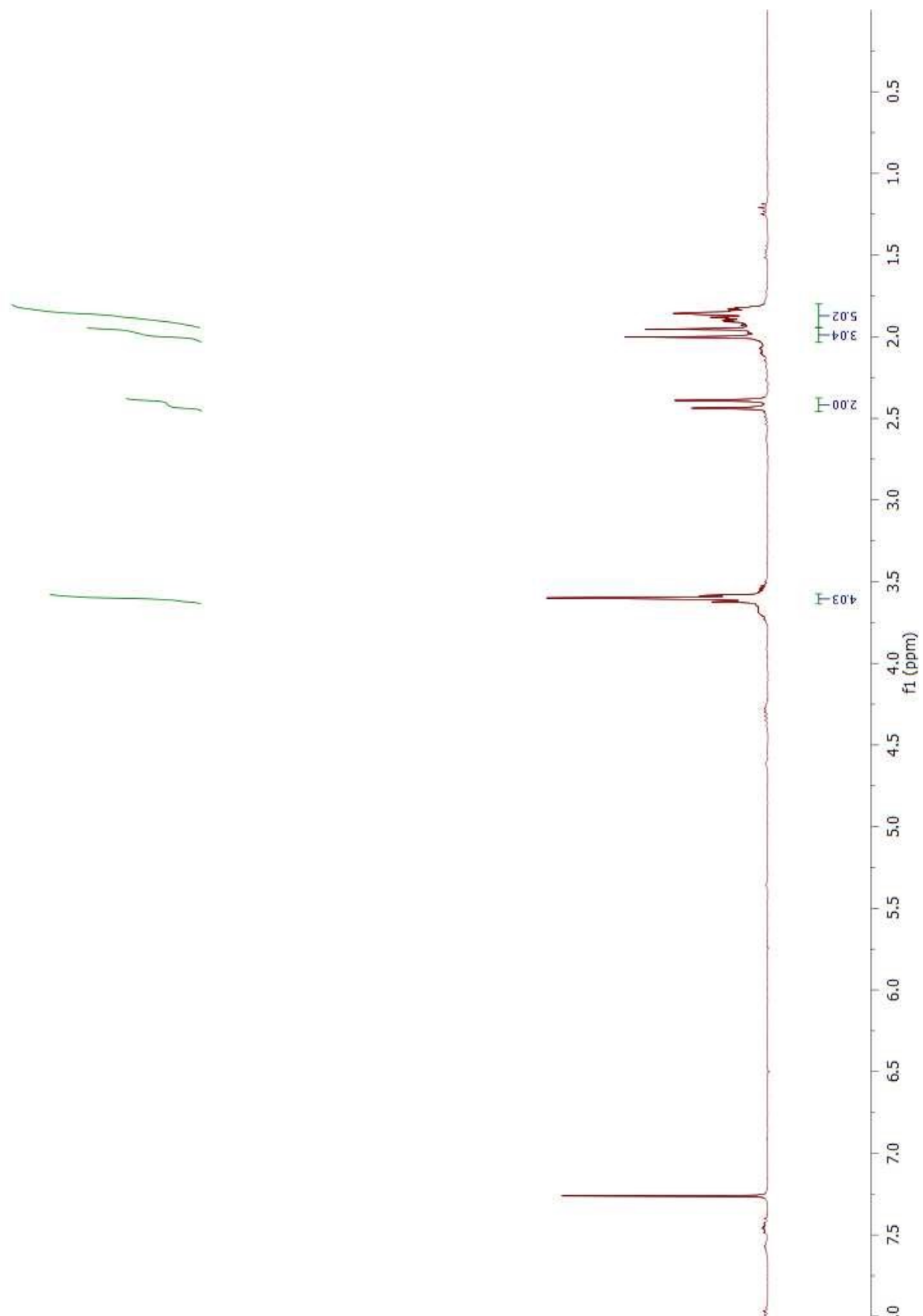
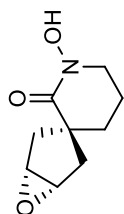
rac-(2*S*,3*R*,5*S*)-3-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-7-hydroxy-6-oxo-7-azaspiro-[4.5]decan-2-yl acetate (1.24)



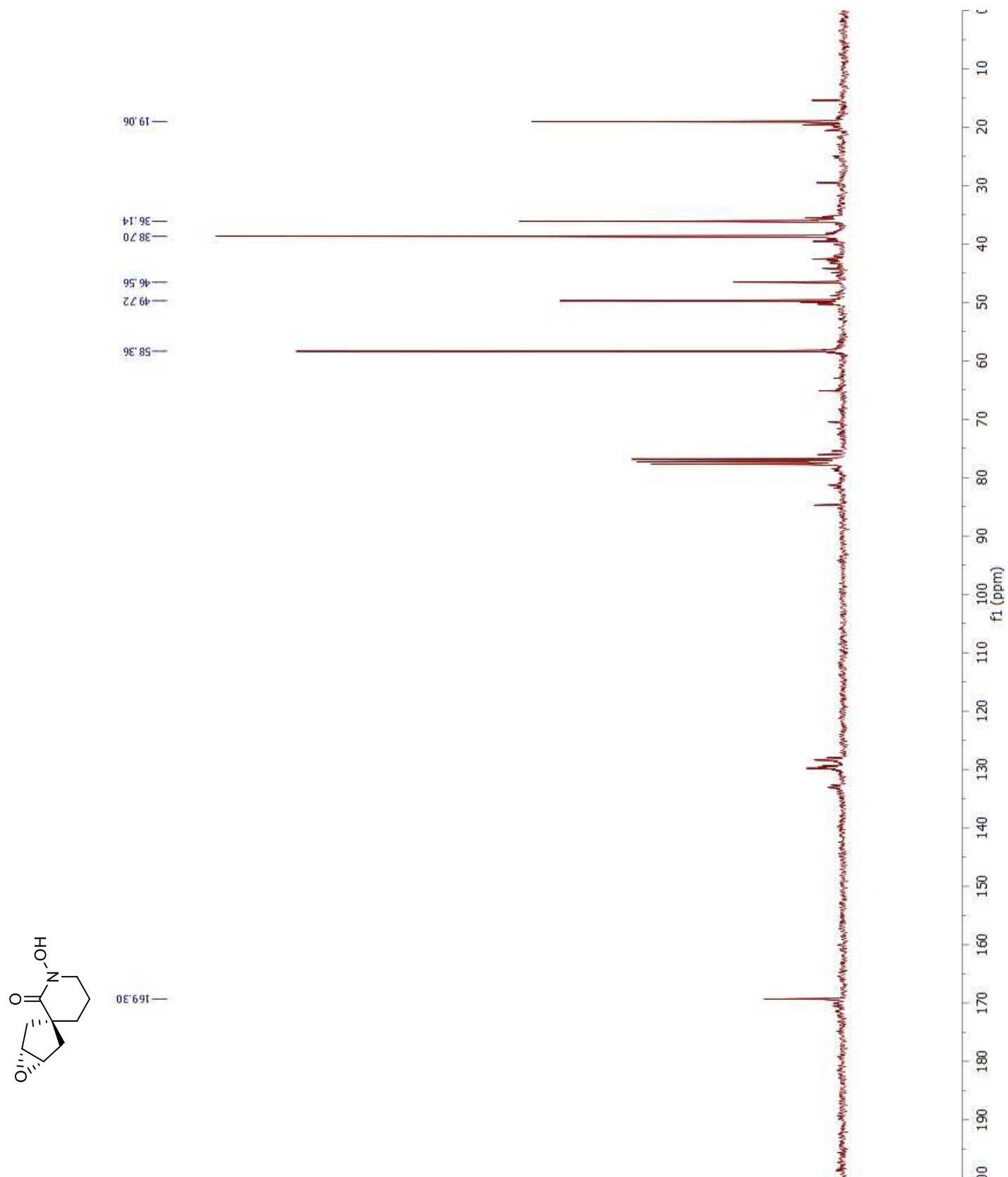
***rac*-(2*S*,3*R*,5*S*)-3-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-7-hydroxy-6-oxo-7-azaspiro-[4.5]decan-2-yl acetate (1.24)** acetate



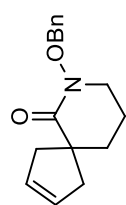
***meso*-(1*R*,3*s*,5*S*)-1'-Hydroxy-6-oxaspiro[bicyclo[3.1.0]hexane-3,3'-piperidin]-2'-one (1.25)**



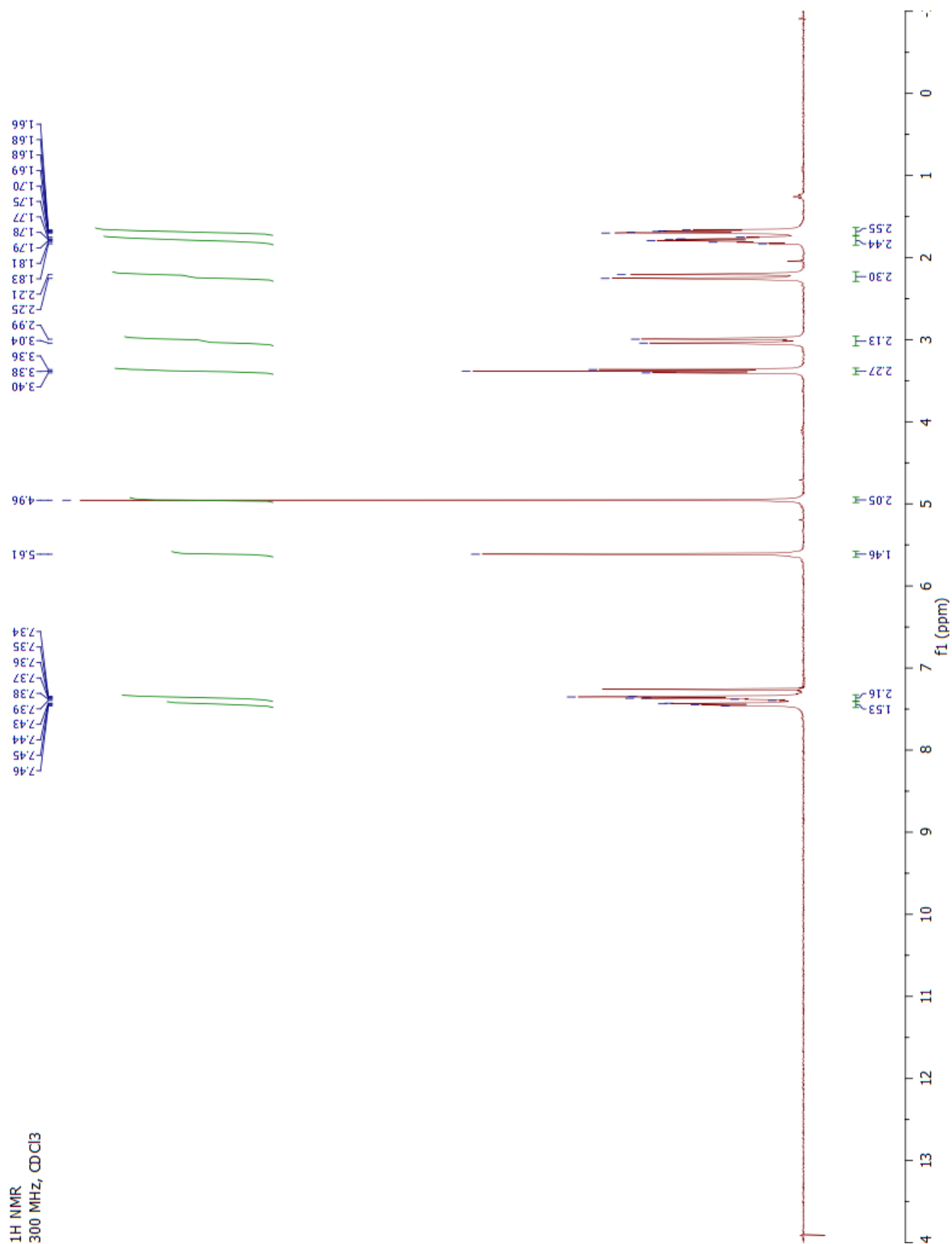
***meso*-(1*R*,3*s*,5*S*)-1'-Hydroxy-6-oxaspiro[bicyclo[3.1.0]hexane-3,3'-piperidin]-2'-one (1.25)**



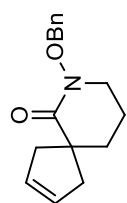
7-(Benzyloxy)-7-azaspiro[4.5]dec-2-en-6-one (1.26)



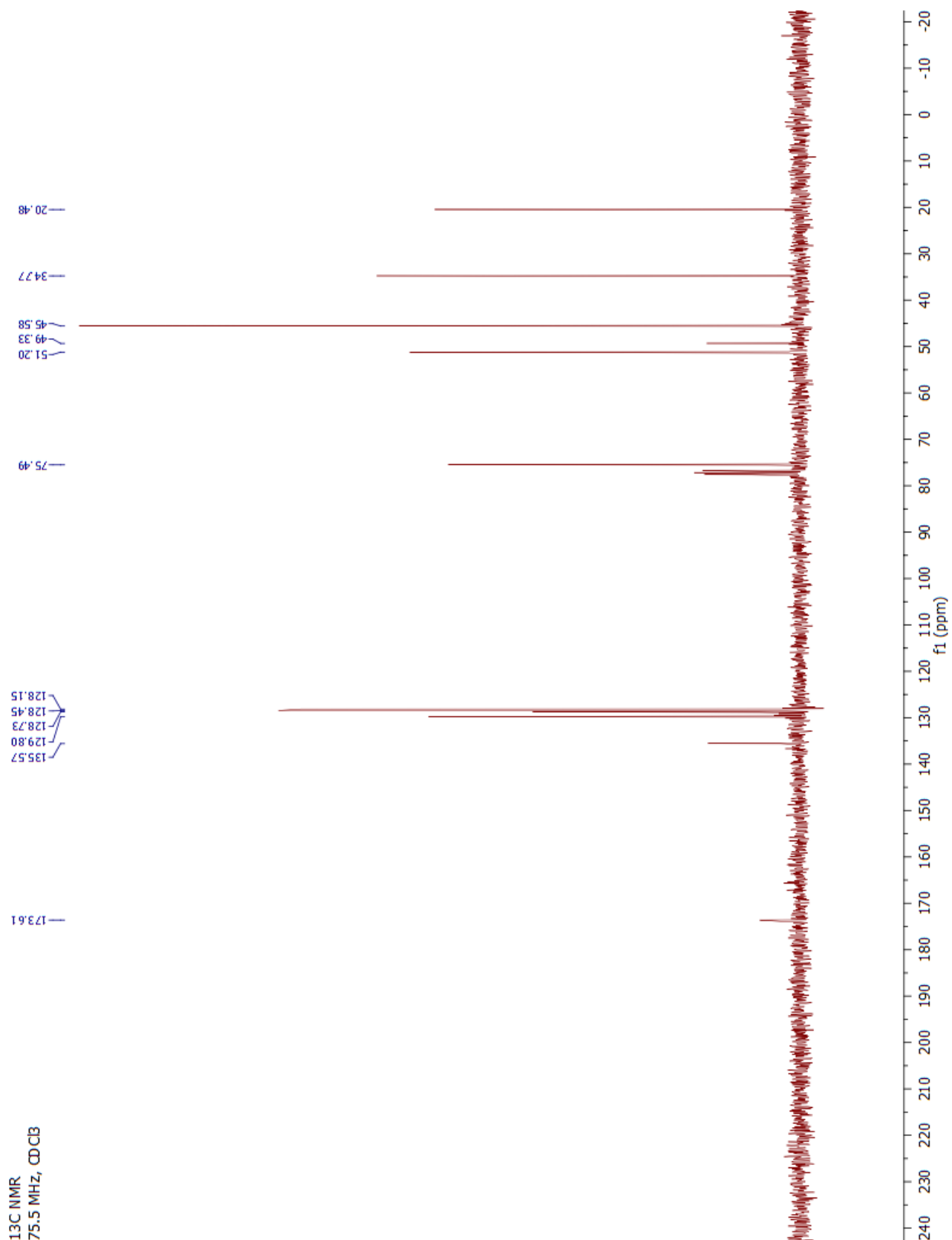
¹H NMR
300 MHz, CDCl₃



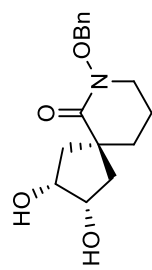
7-(Benzyloxy)-7-azaspiro[4.5]dec-2-en-6-one (1.26)



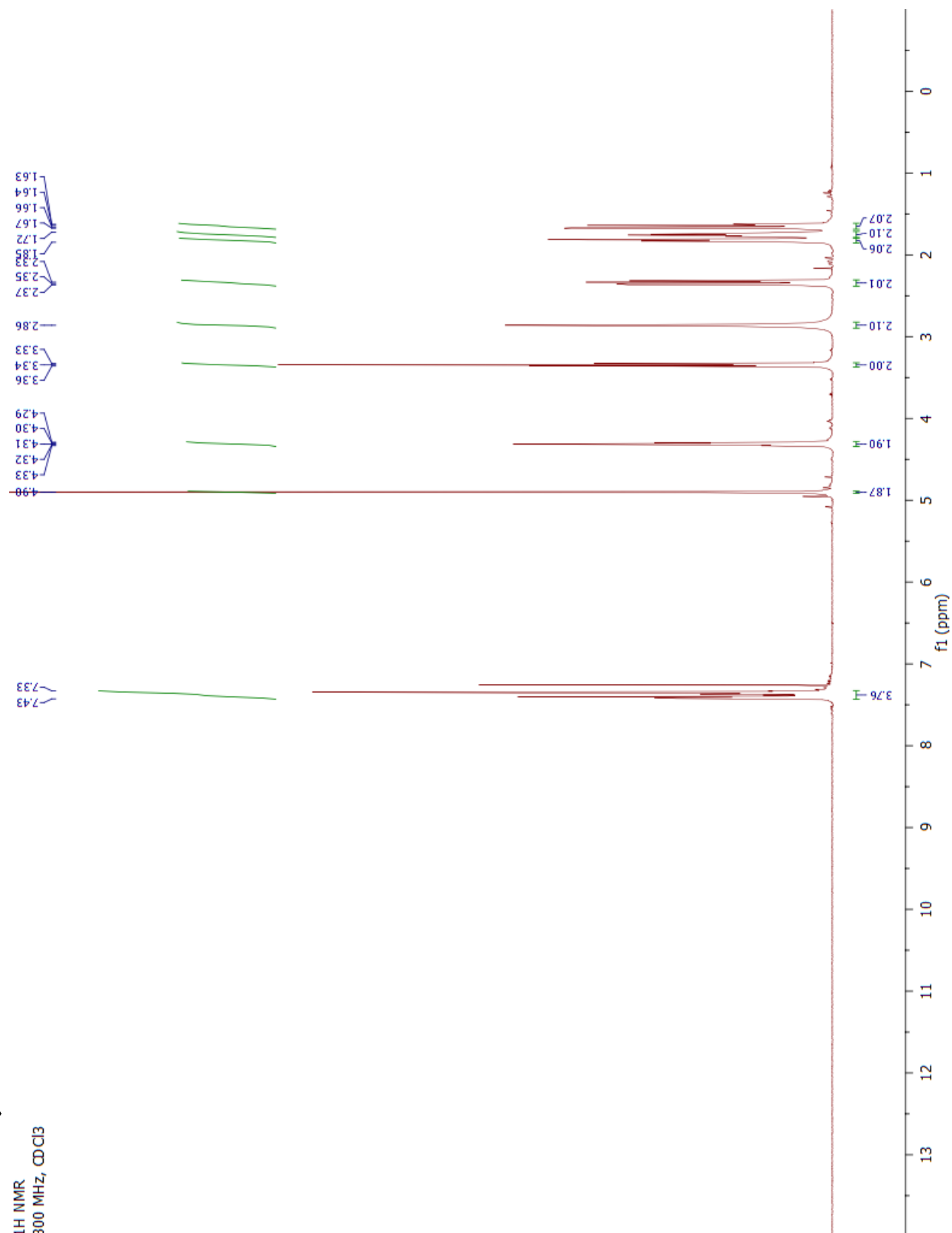
¹³C NMR
75.5 MHz, CDCl₃



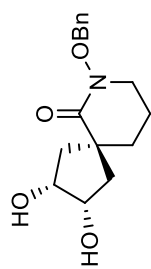
***meso*-(2*R*,3*S*,5*s*)-7-(Benzyloxy)-2,3-dihydroxy-7-azaspiro[4.5]decan-6-one (1.29)**



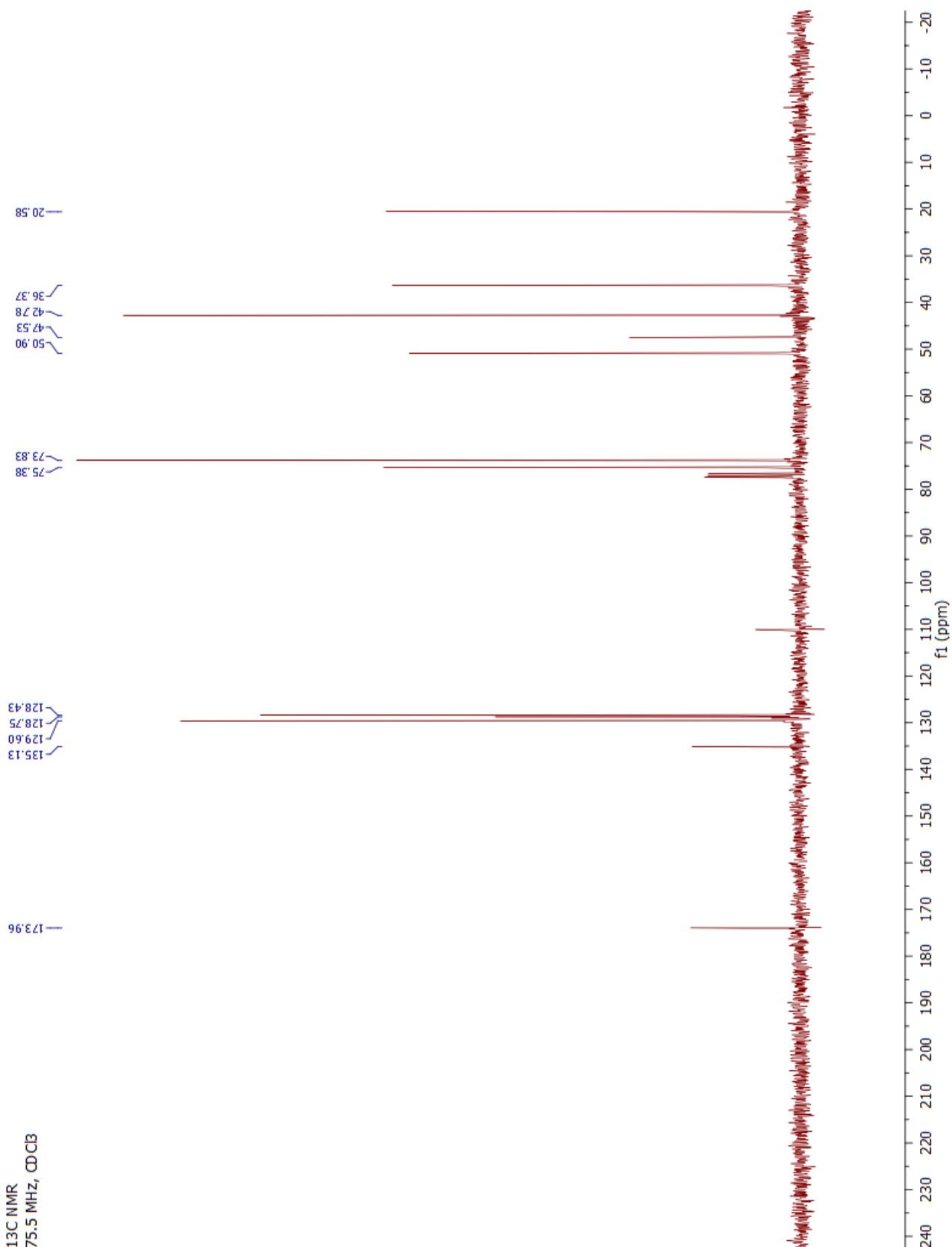
¹H NMR
300 MHz, CDCl₃



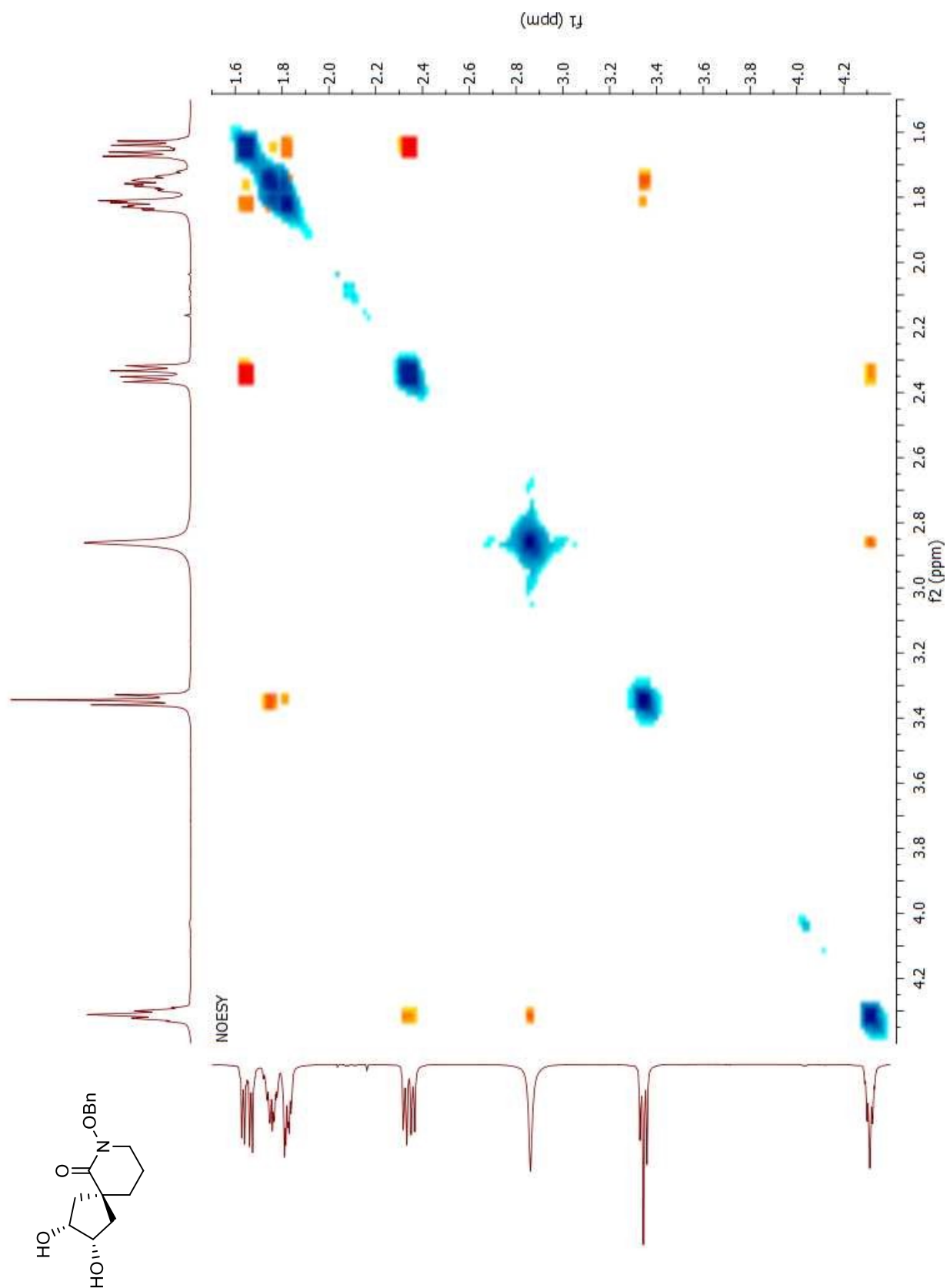
meso-(2*R*,3*S*,5*s*)-7-(Benzyloxy)-2,3-dihydroxy-7-azaspiro[4.5]decan-6-one (1.29)



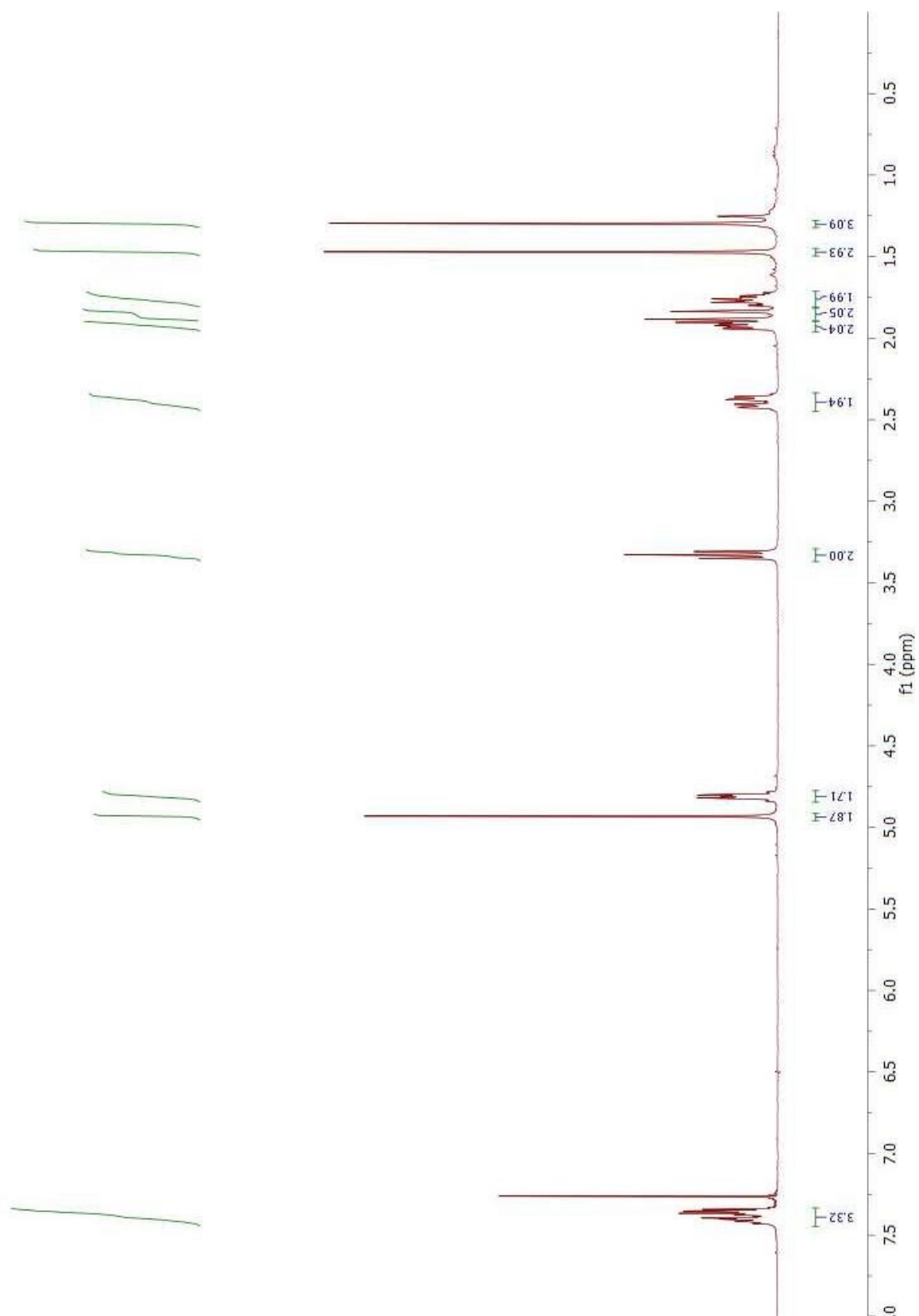
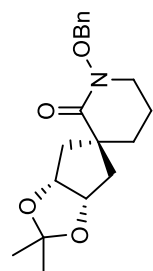
¹³C NMR
75.5 MHz, CDCl₃



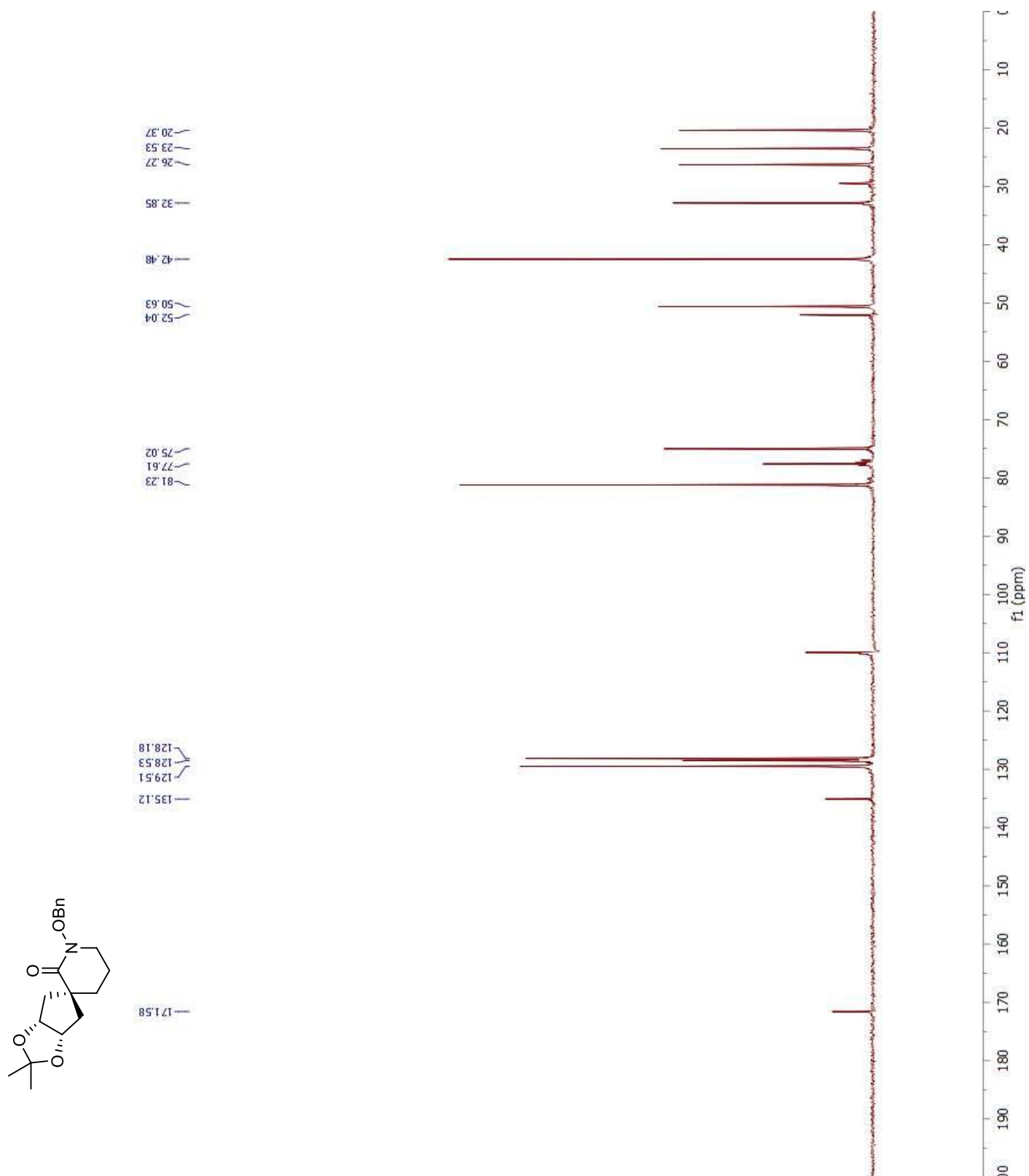
***meso*-(2*R*,3*S*,5*s*)-7-(Benzyloxy)-2,3-dihydroxy-7-azaspiro[4.5]decan-6-one (1.29)**



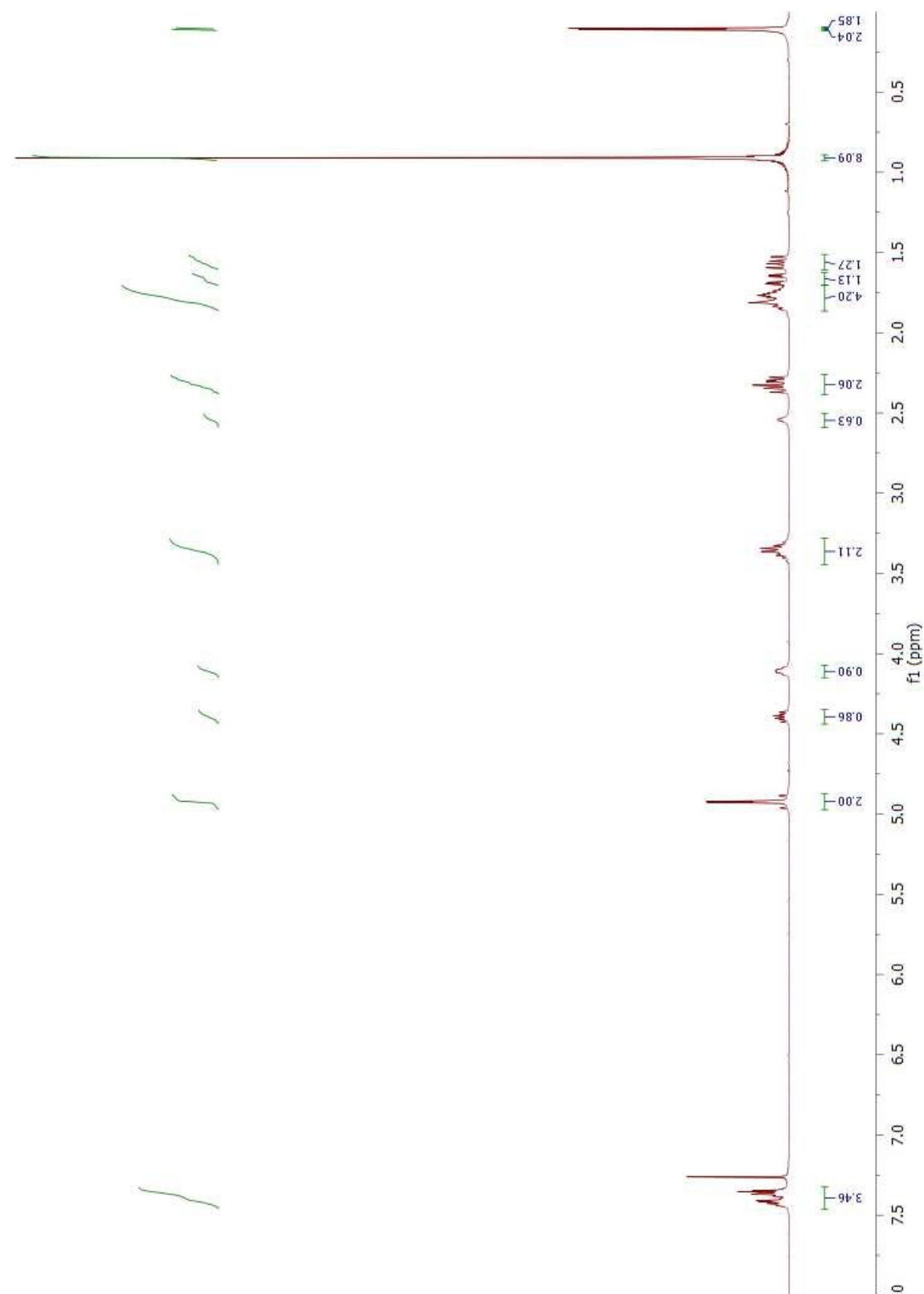
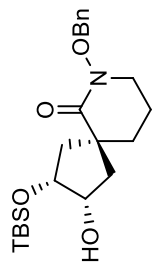
***meso*-(3*aR*,3'*s*,6*aS*)-1'-(Benzyloxy)-2,2-dimethylspiro[cyclopenta[*d*][1,3]dioxolane-5,3'-piperidin]-2'-one (1.30)**



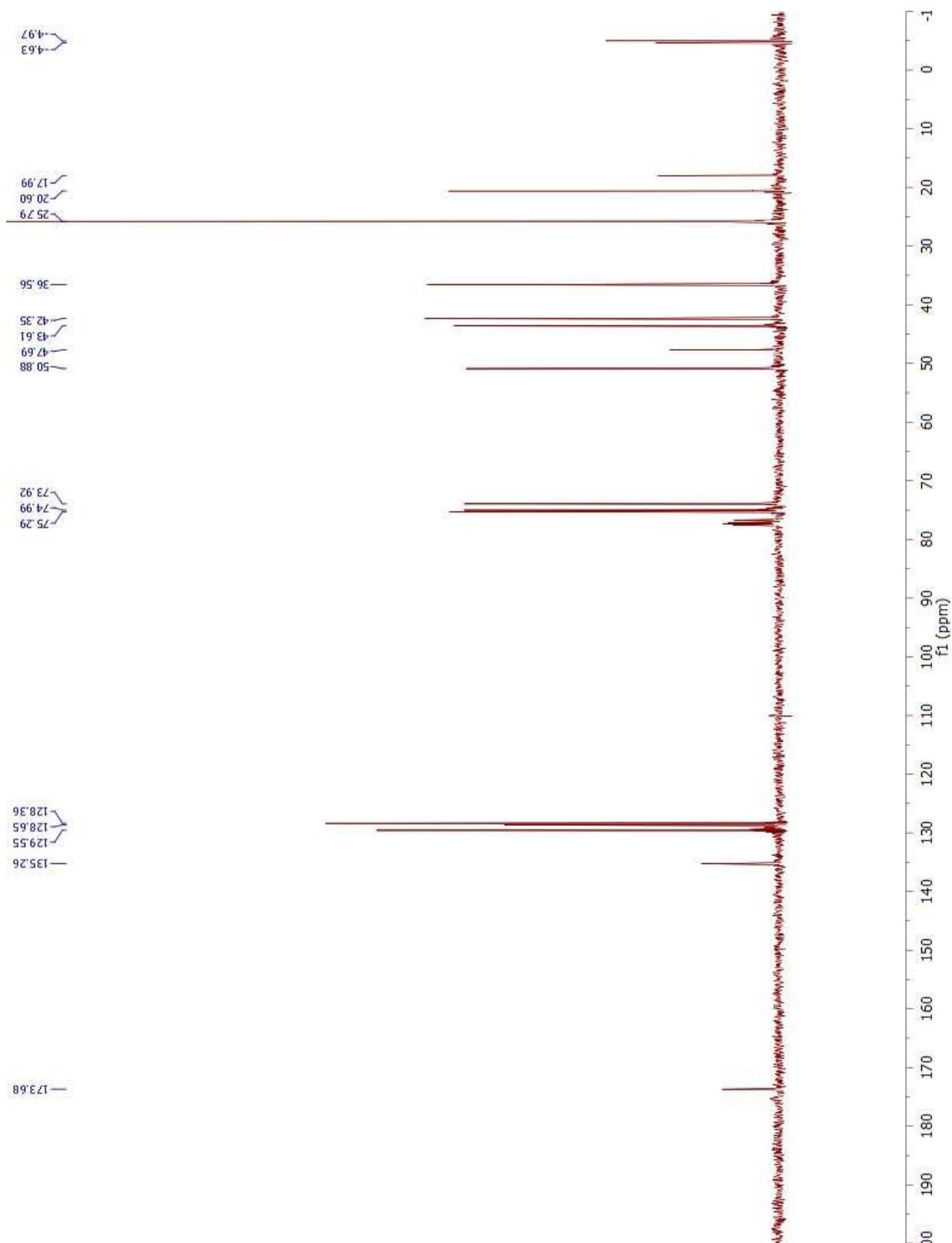
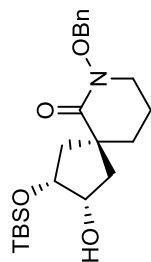
***meso*-(3*aR*,3'*s*,6*aS*)-1'-(Benzyloxy)-2,2-dimethylspiro[cyclopenta[*d*][1,3]dioxolane-5,3'-piperidin]-2'-one (1.30)**



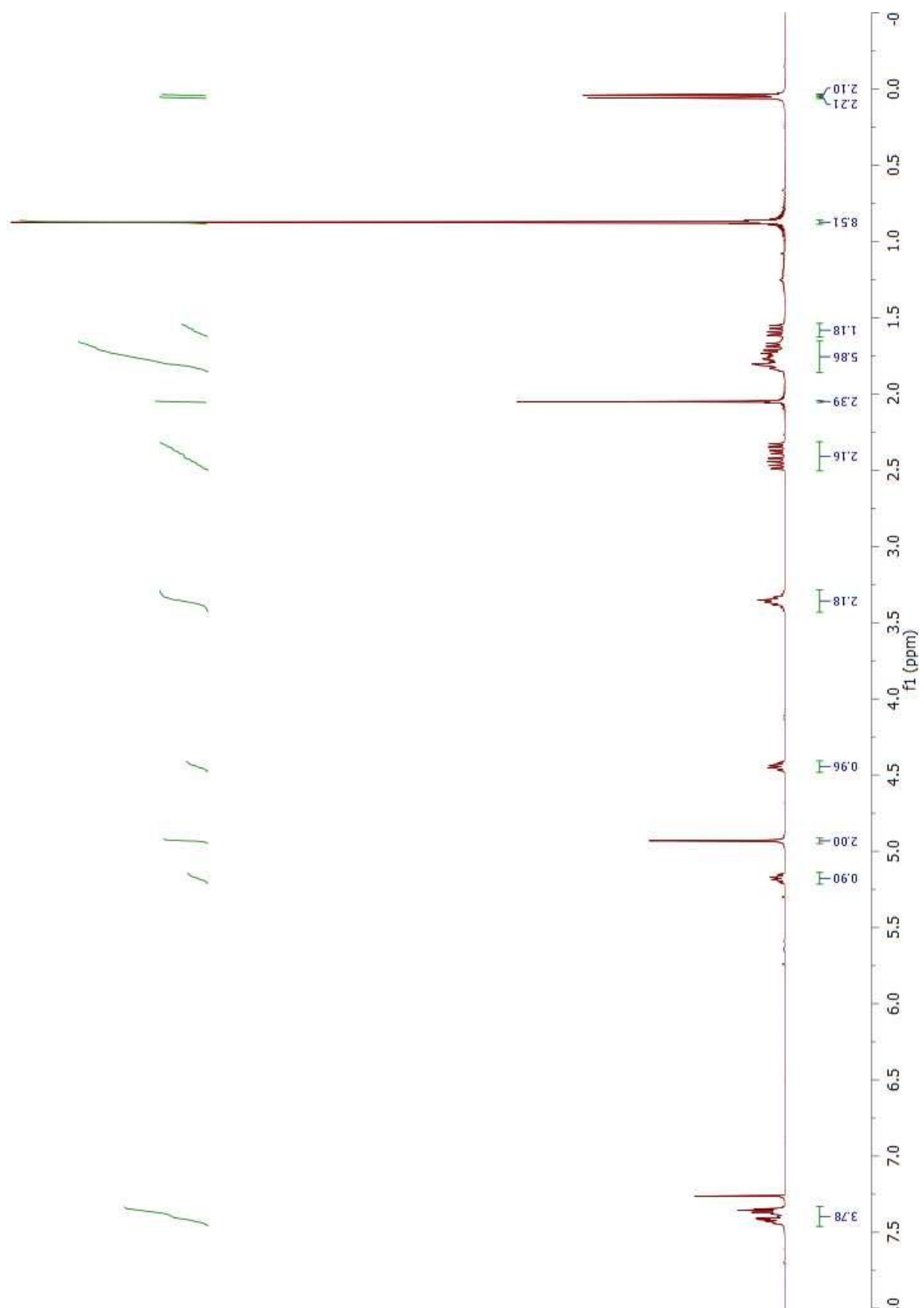
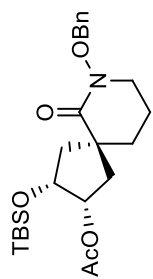
***rac*-(2*R*,3*S*,5*S*)-7-(Benzyloxy)-2-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-3-hydroxy-7-azaspiro[4.5]decan-6-one
(1.31)**



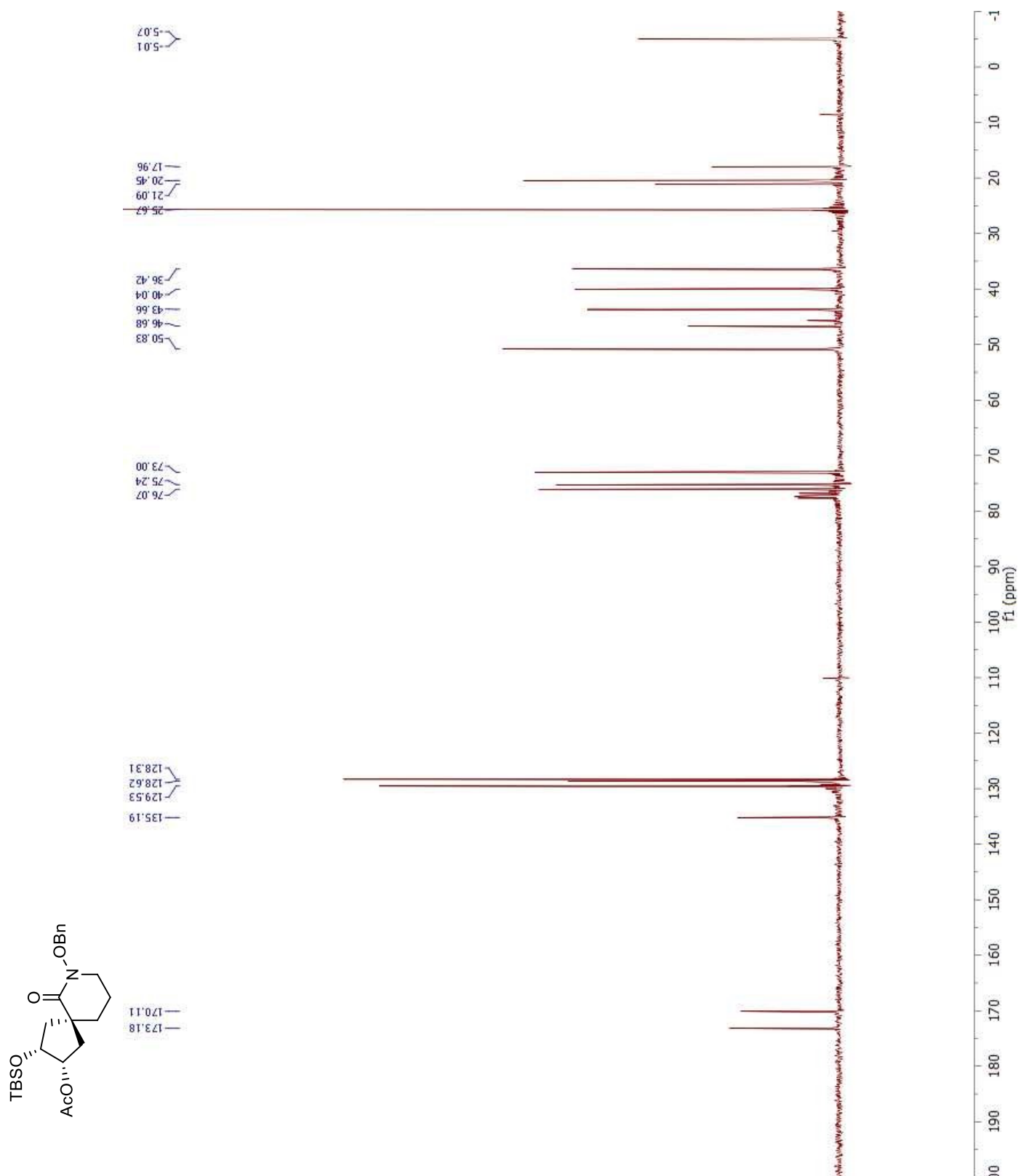
***rac*-(2*R*,3*S*,5*S*)-7-(Benzyloxy)-2-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-3-hydroxy-7-azaspiro[4.5]decan-6-one
(1.31)**



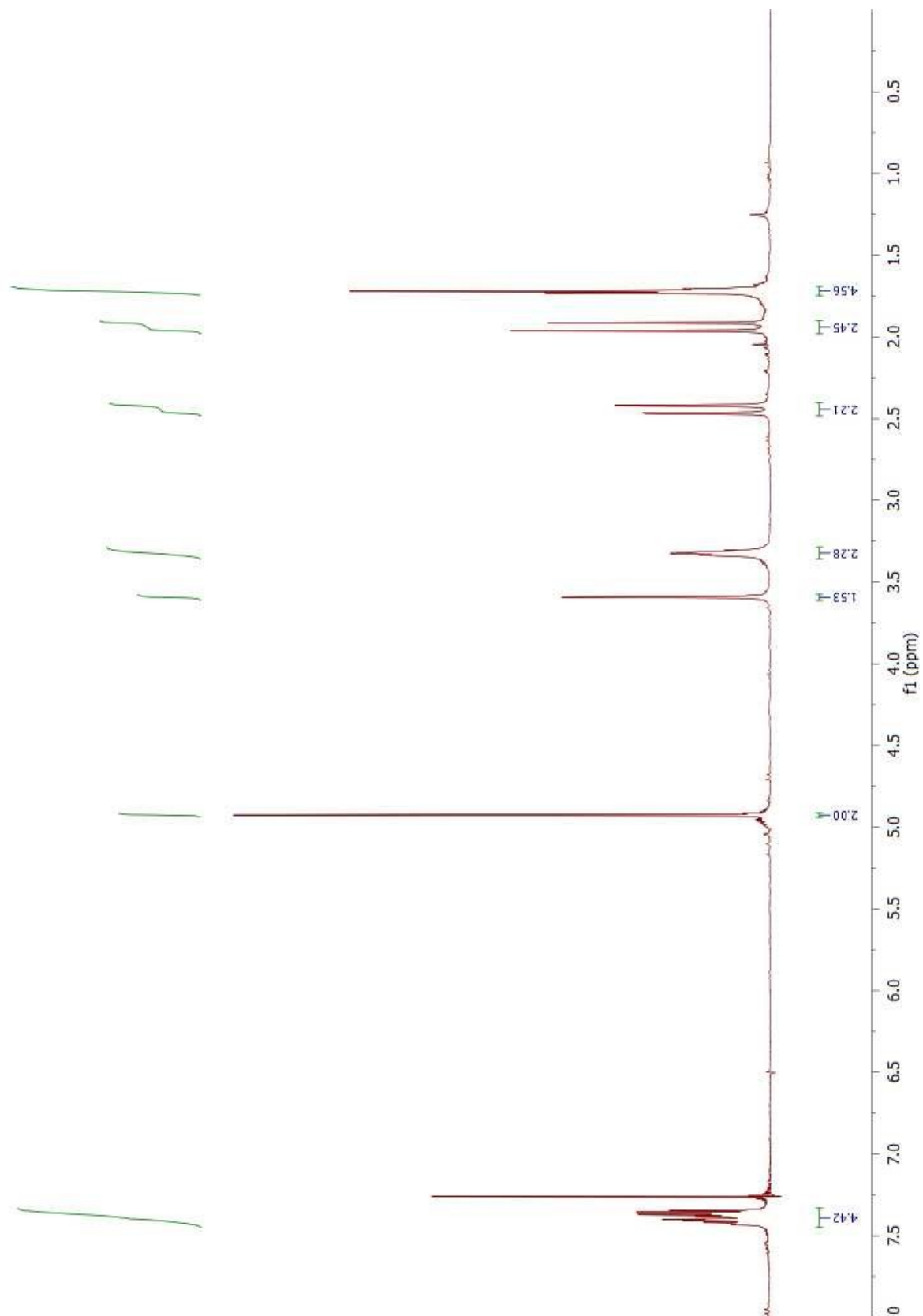
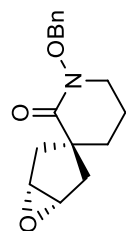
***rac*-(2*S*,3*R*,5*S*)-7-(Benzyloxy)-3-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-6-oxo-7-azaspiro[4.5]decan-2-yl acetate (1.32)**



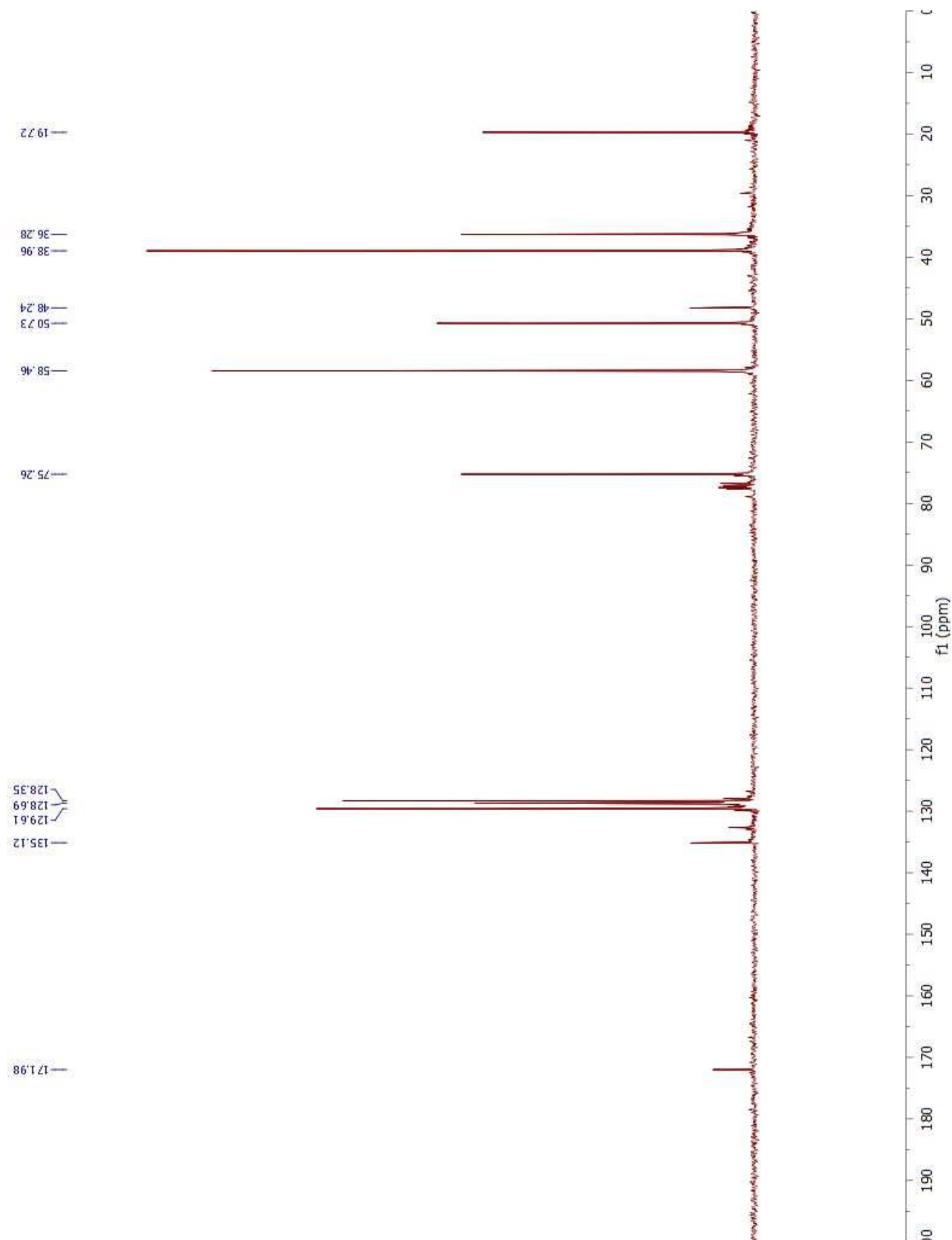
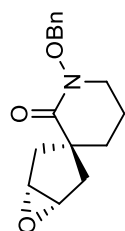
***rac*-(2*S*,3*R*,5*S*)-7-(Benzyloxy)-3-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-6-oxo-7-azaspiro[4.5]decan-2-yl acetate (1.32)**



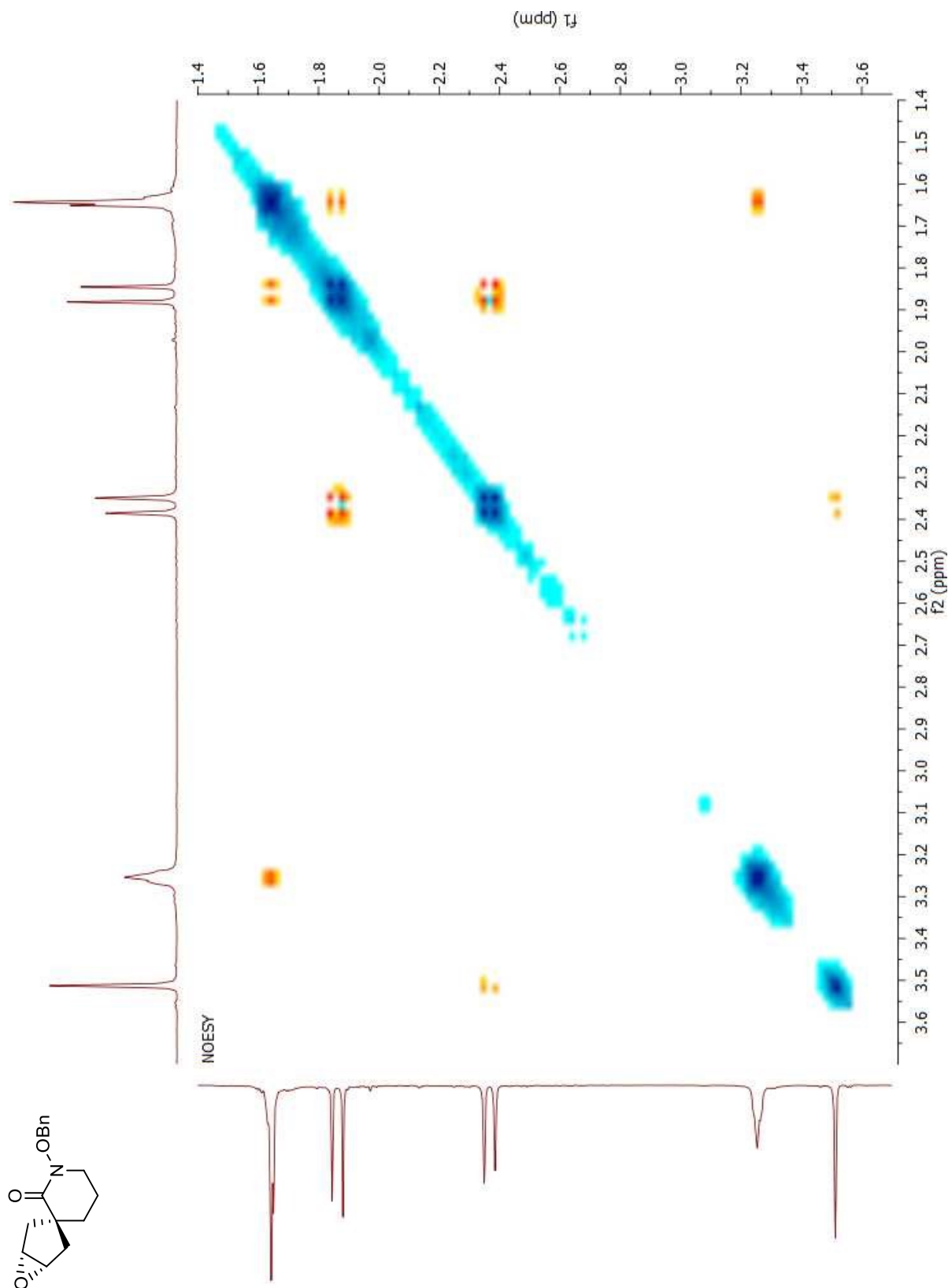
***meso*-(1*R*,3*s*,5*S*)-1'-(Benzyloxy)-6-oxaspiro[bicyclo[3.1.0]-hexane-3,3'-piperidin]-2'-one (1.33)**



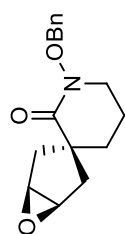
***meso*-(1*R*,3*s*,5*S*)-1'--(Benzyloxy)-6-oxaspiro[bicyclo[3.1.0]-hexane-3,3'-piperidin]-2'-one (1.33)**



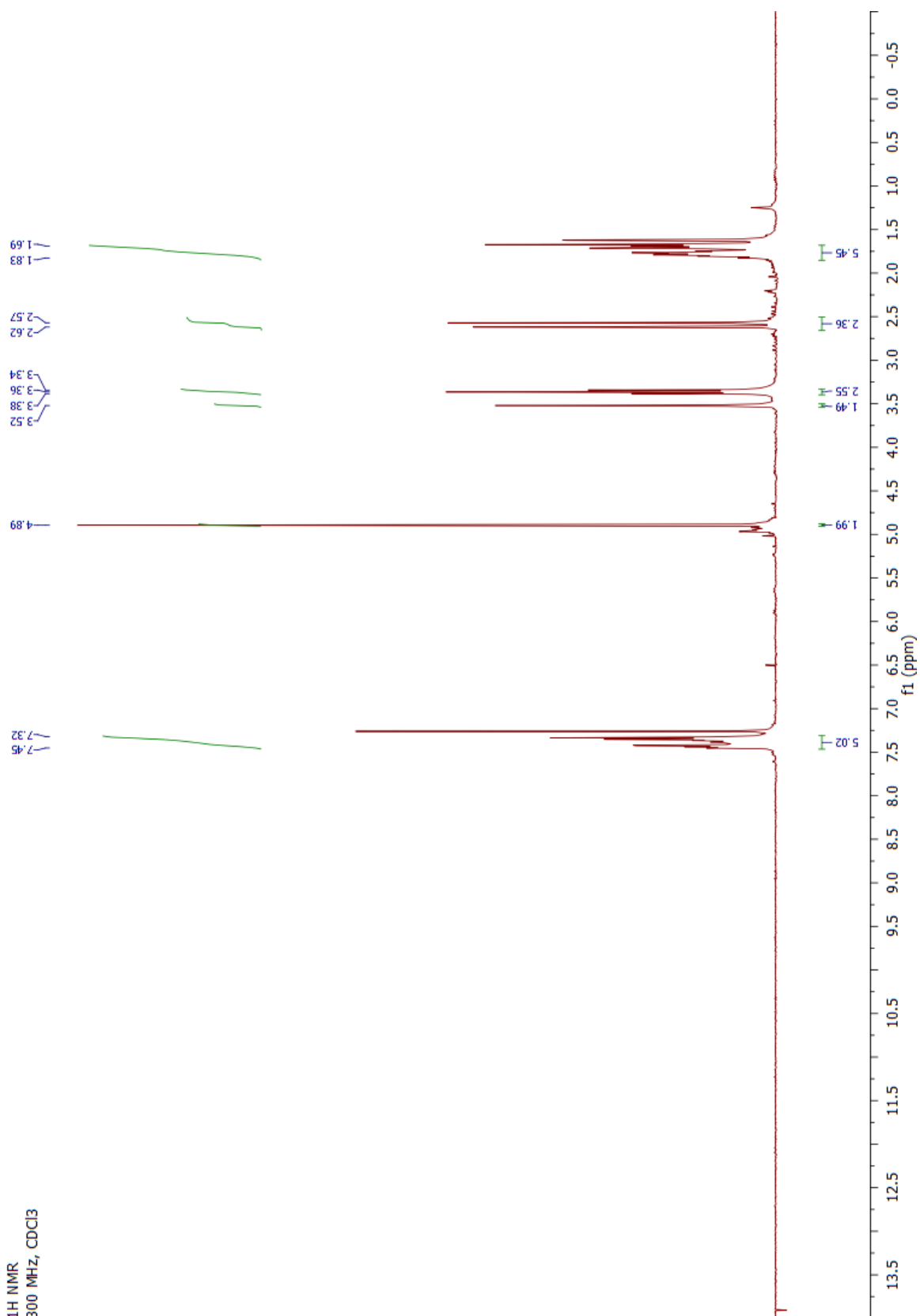
***meso*-(1*R*,3*s*,5*S*)-1'-(Benzyloxy)-6-oxaspiro[bicyclo[3.1.0]-hexane-3,3'-piperidin]-2'-one (1.33)**



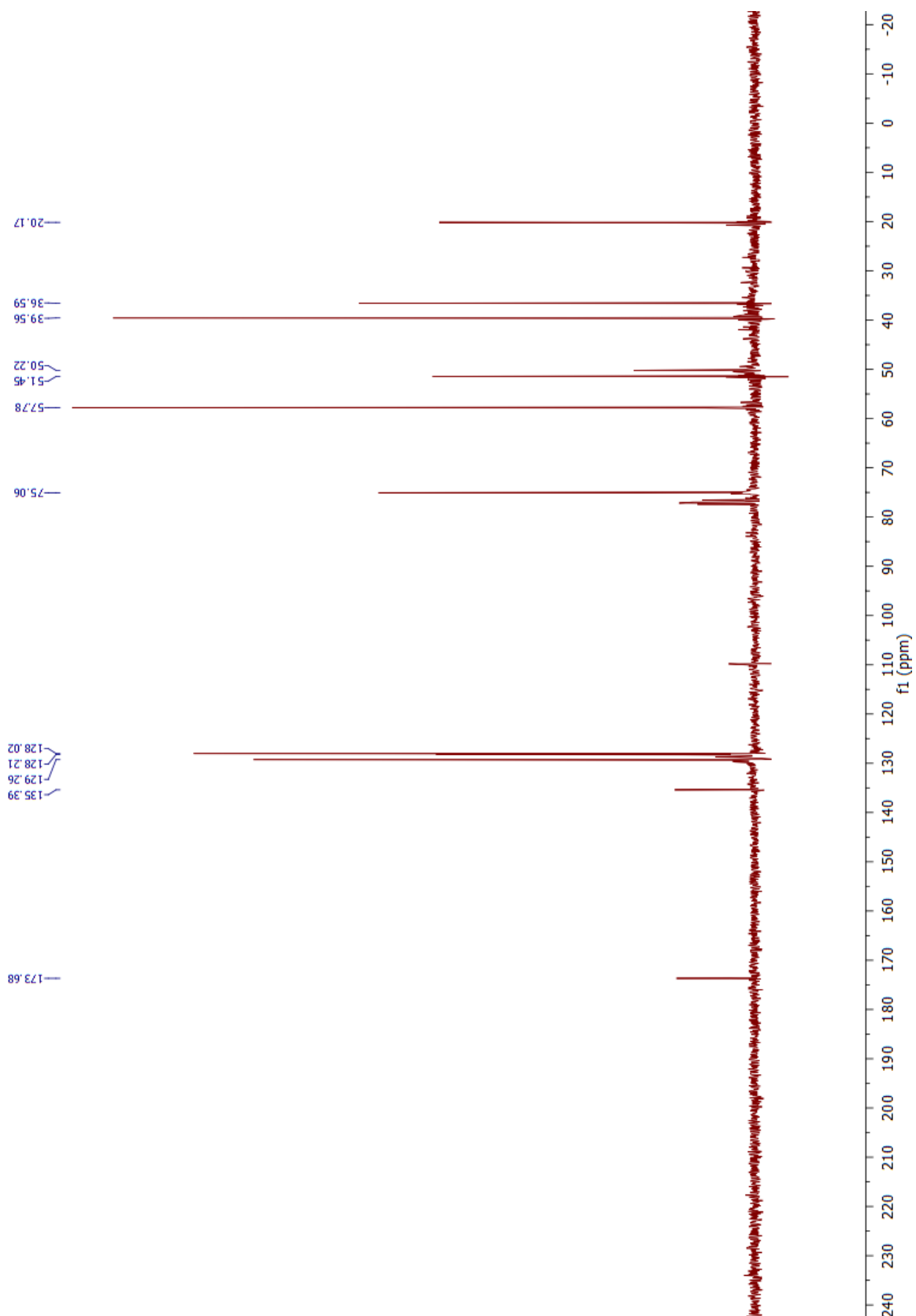
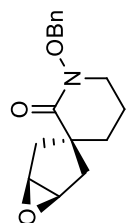
***meso*-(1*R*,3*r*,5*S*)-1'-(benzyloxy)-6-oxaspiro[bicyclo[3.1.0]hexane-3,3'-piperidin]-2'-one (1.34)**



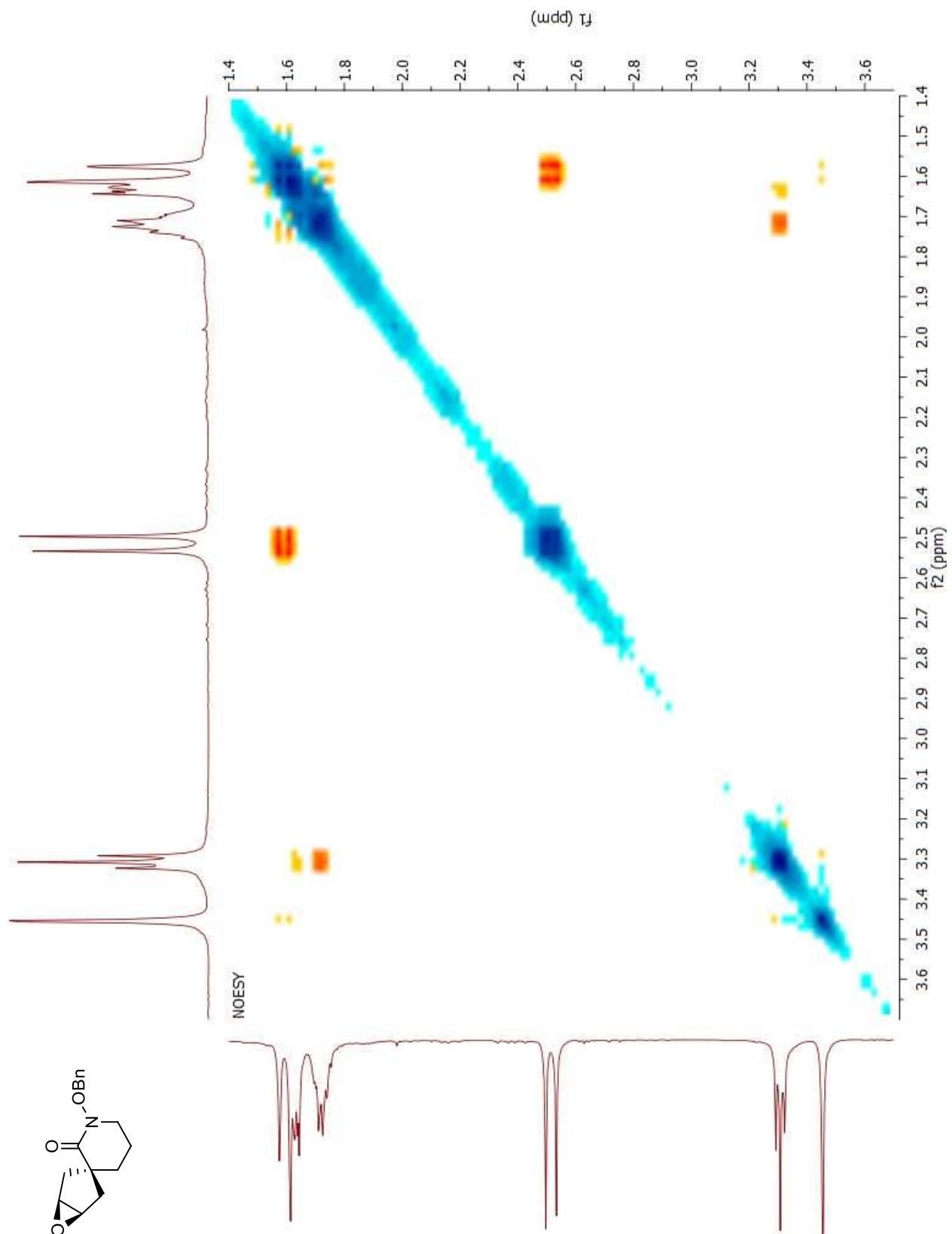
¹H NMR
300 MHz, CDCl₃



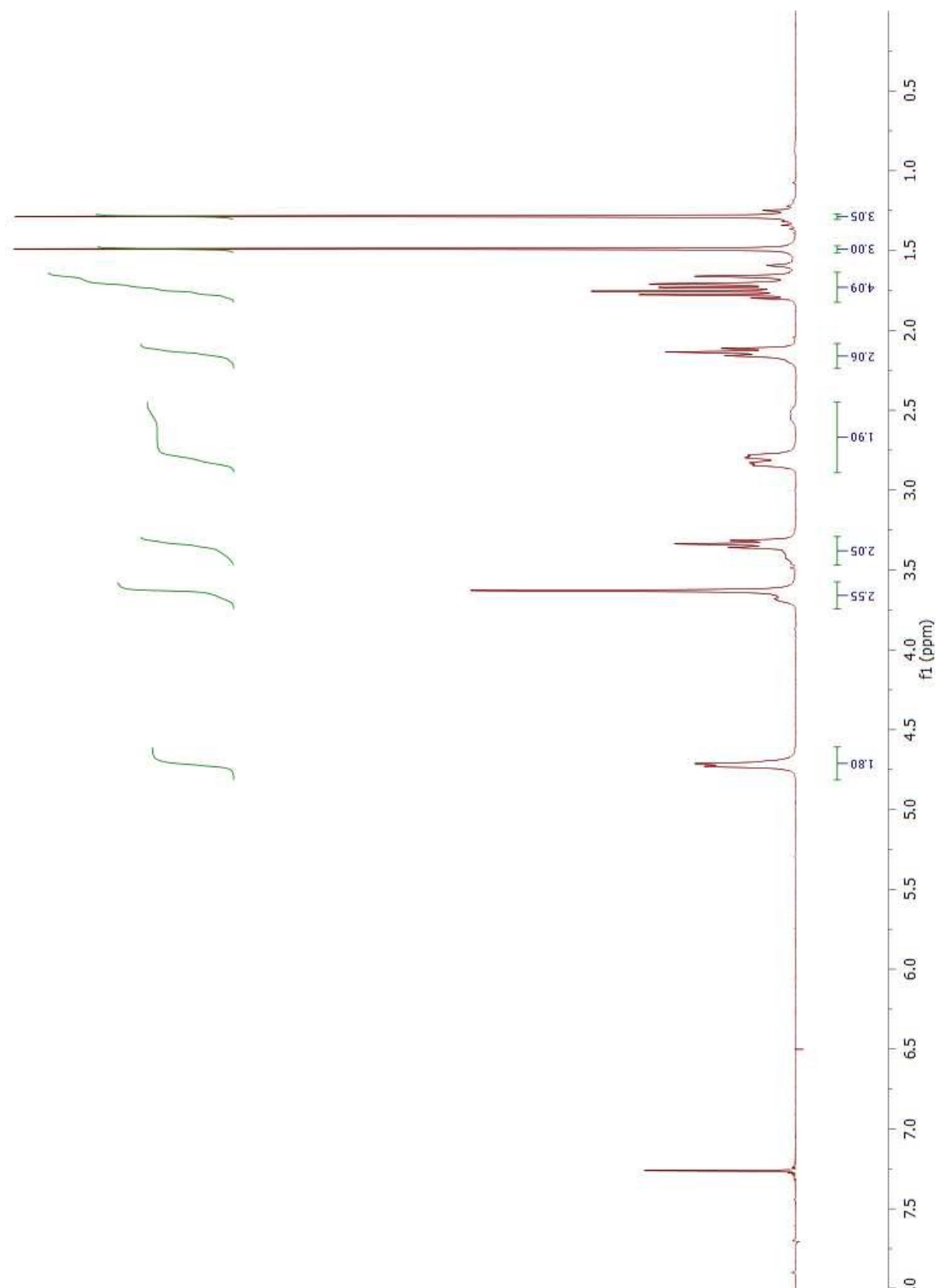
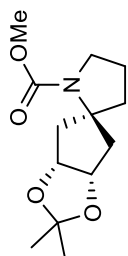
***meso*-(1*R*,3*r*,5*S*)-1'-(benzyloxy)-6-oxaspiro[bicyclo[3.1.0]hexane-3,3'-piperidin]-2'-one (1.34)**



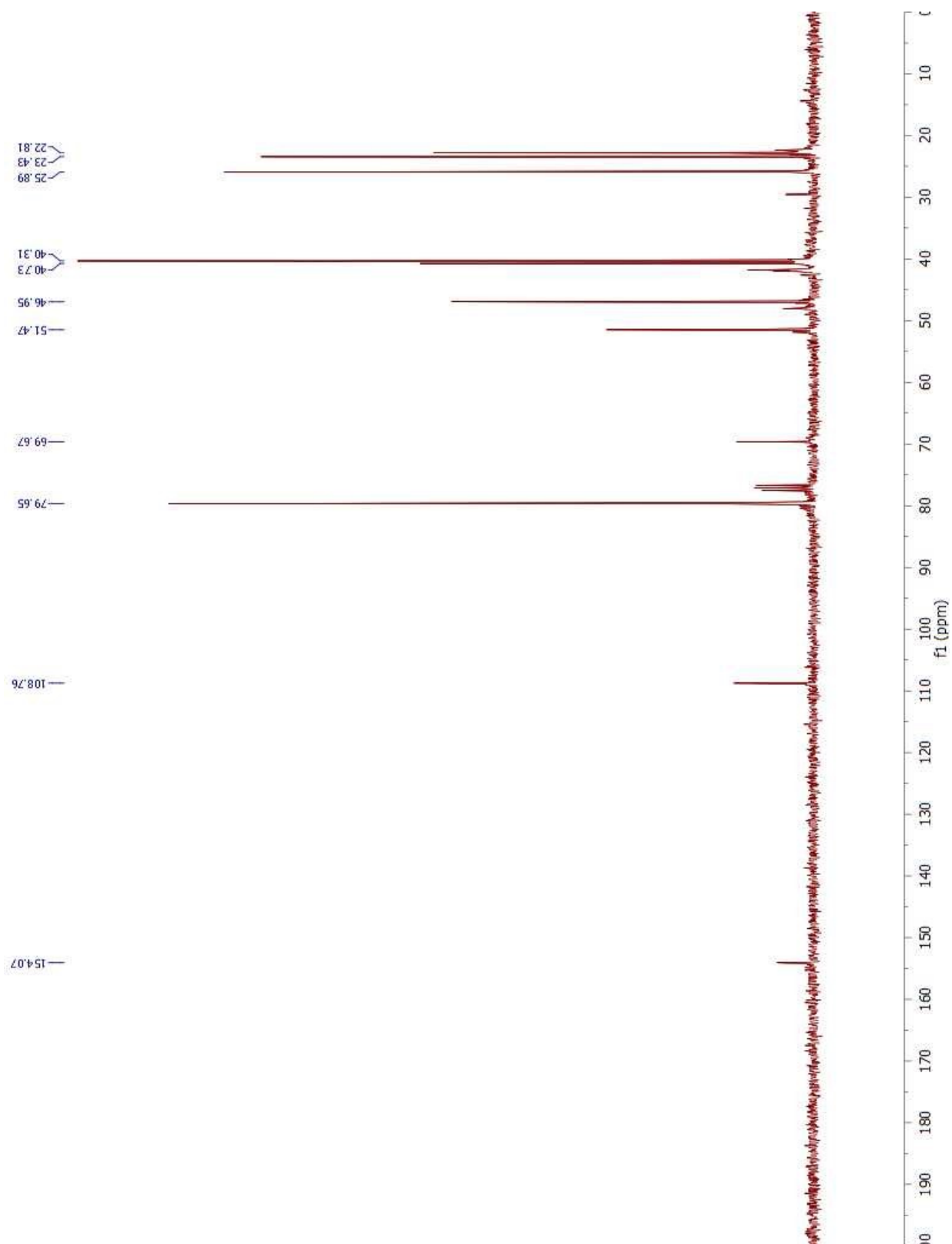
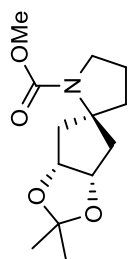
***meso*-(1*R*,3*r*,5*S*)-1'-(benzyloxy)-6-oxaspiro[bicyclo[3.1.0]hexane-3,3'-piperidin]-2'-one (1.34)**



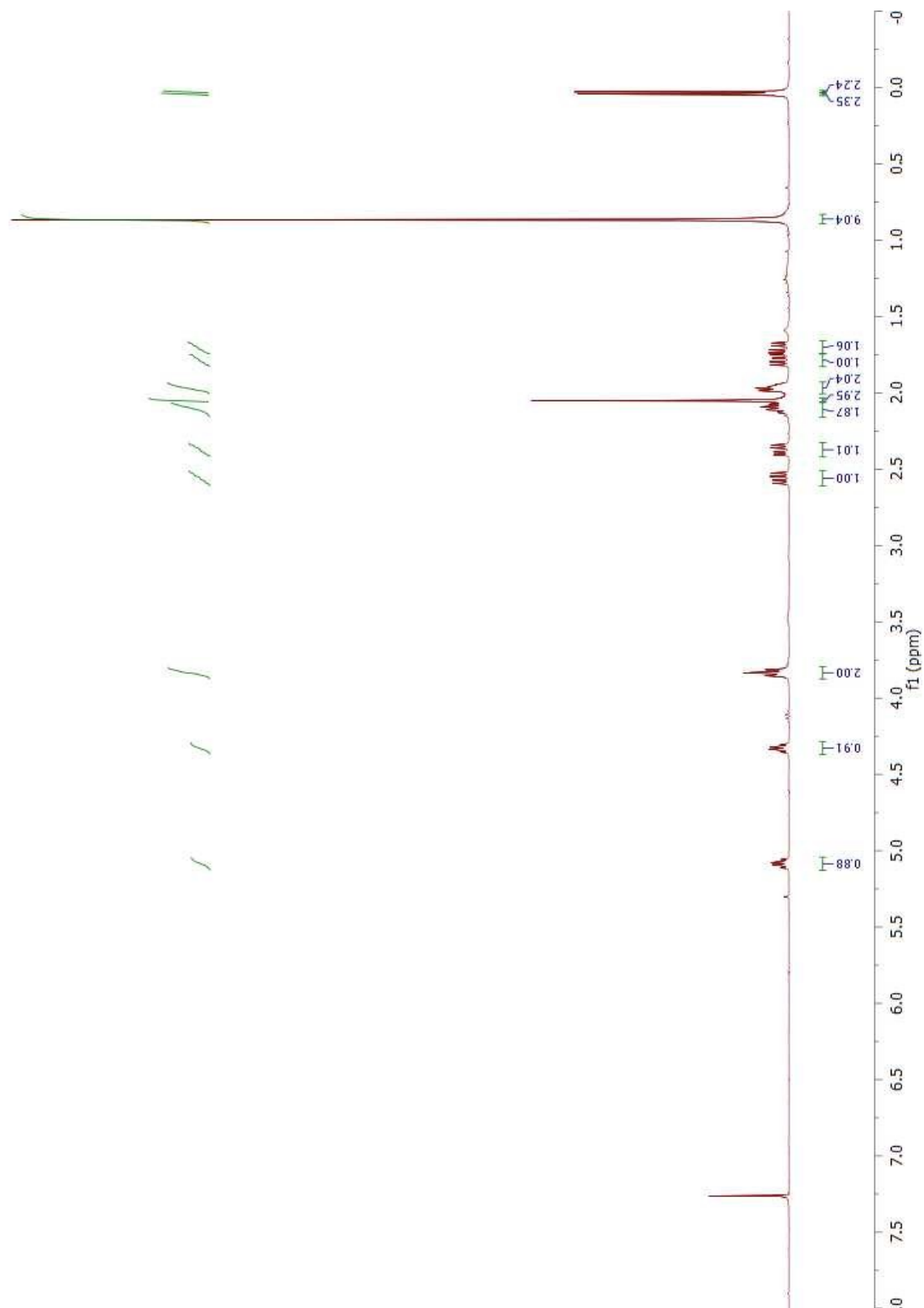
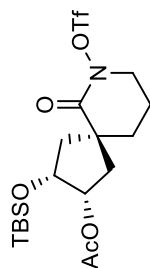
***meso*-(2'*s*,3*aR*,6*aS*)-Methyl 2,2-dimethylspiro[cyclopenta[*d*][1,3]-dioxolane-5,2'-pyrrolidine]-1'-carboxylate (1.35)**



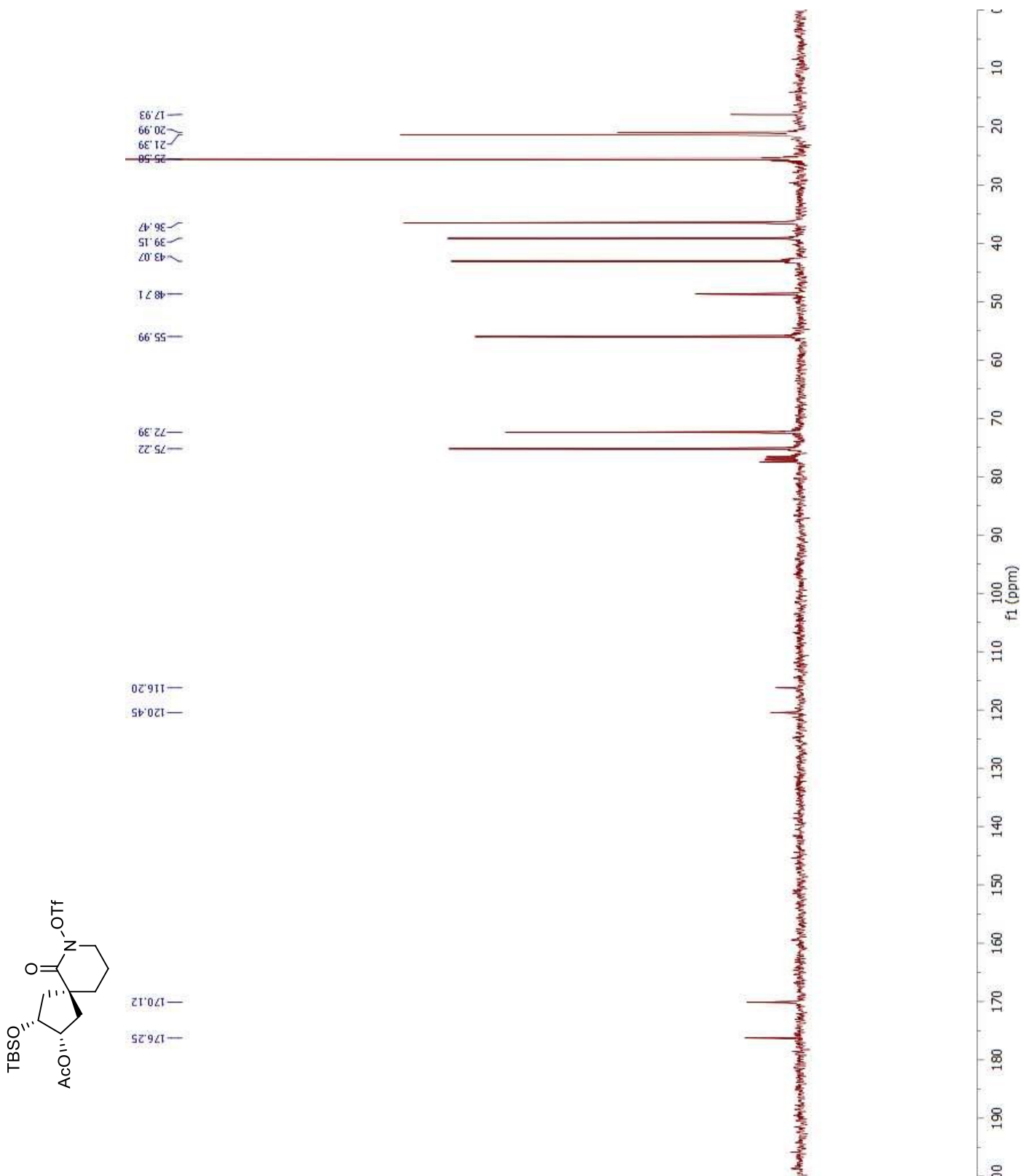
***meso*-(2'*s*,3*aR*,6*aS*)-Methyl 2,2-dimethylspiro[cyclopenta[*d*][1,3]-dioxolane-5,2'-pyrrolidine]-1'-carboxylate (1.35)**



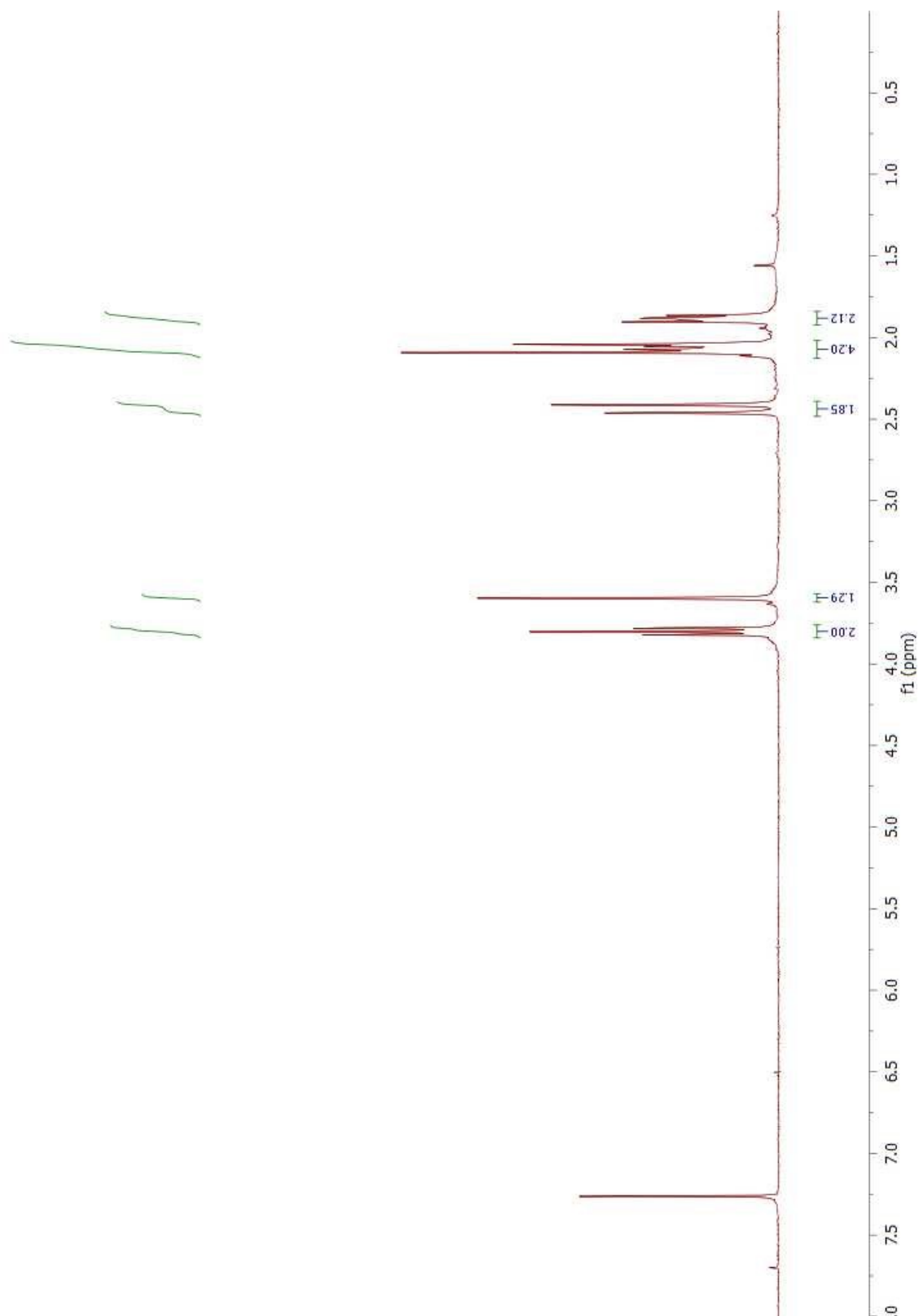
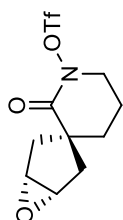
***rac*-(2*S*,3*R*,5*S*)-3-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-6-oxo-7-(trifluoromethylsulfonyloxy)-7-azaspiro[4.5]decan-2-yl acetate (1.36)**



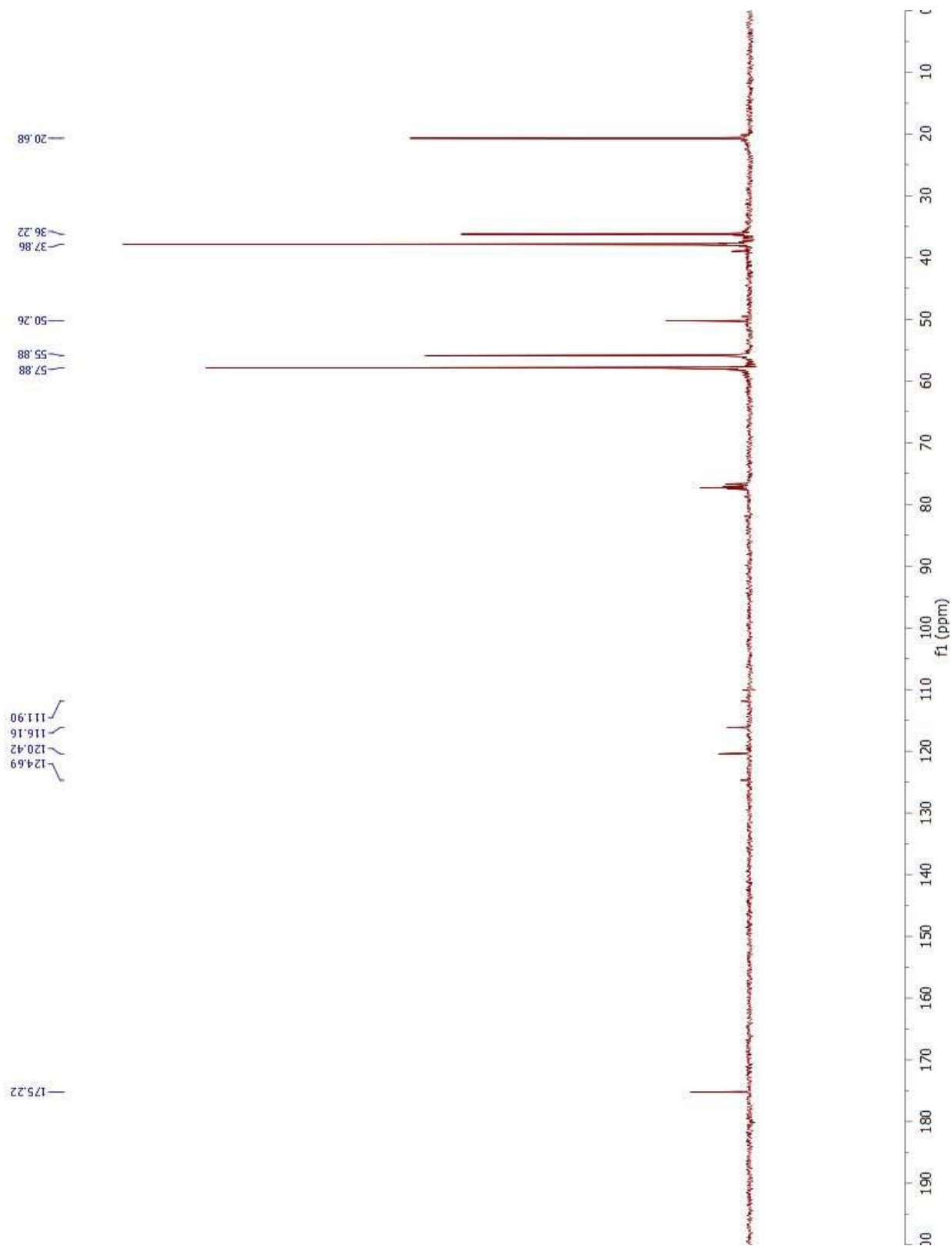
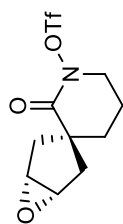
***rac*-(2*S*,3*R*,5*S*)-3-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-6-oxo-7-(trifluoromethylsulfonyloxy)-7-azaspiro[4.5]decan-2-yl acetate (1.36)**



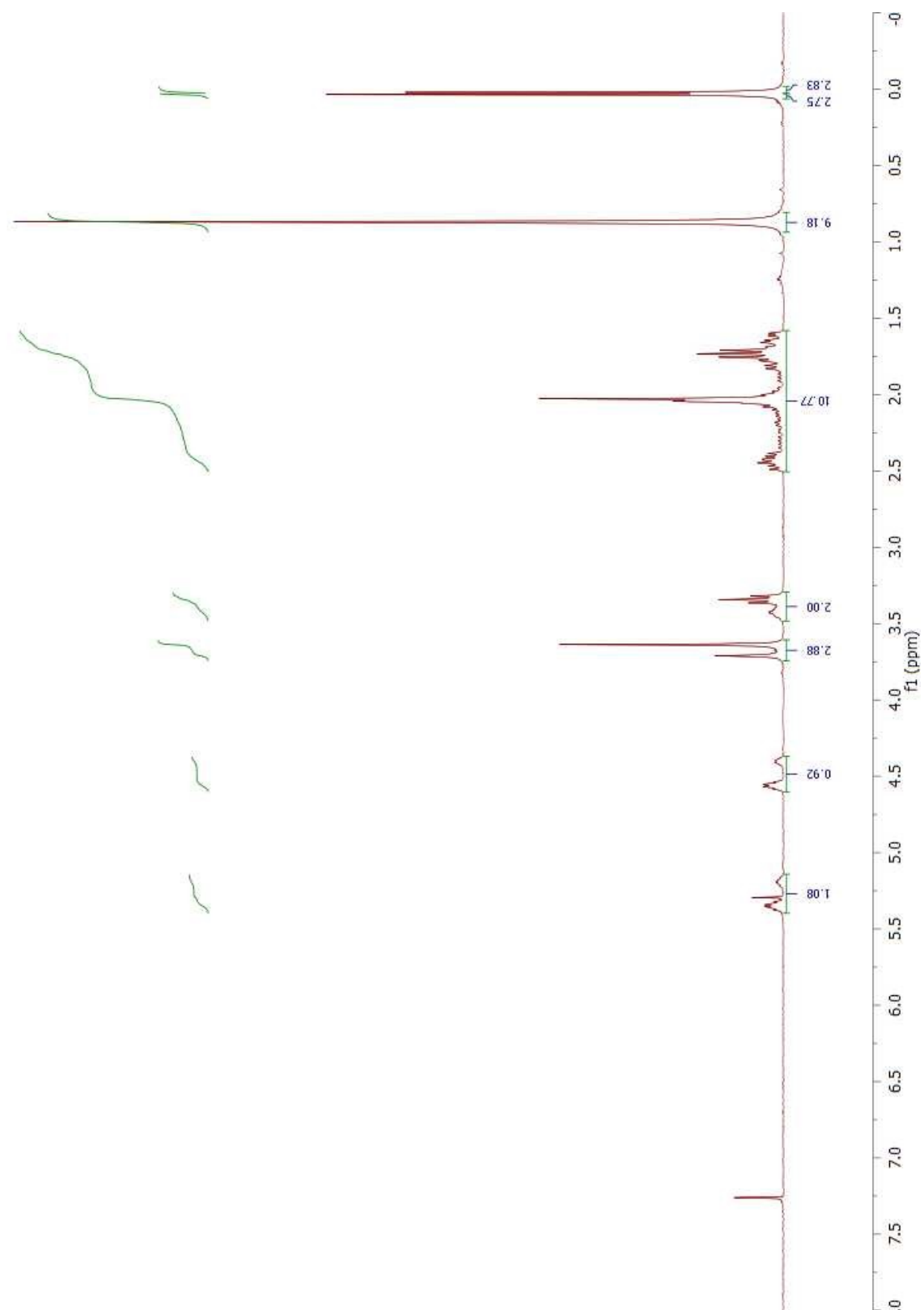
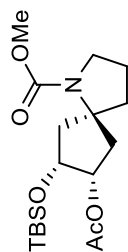
***meso*-(1*R*,3*s*,5*S*)-2'-Oxo-6-oxaspiro[bicyclo[3.1.0]hexane-3,3'-piperidine]-1'--yl
trifluoromethanesulfonate (1.37)**



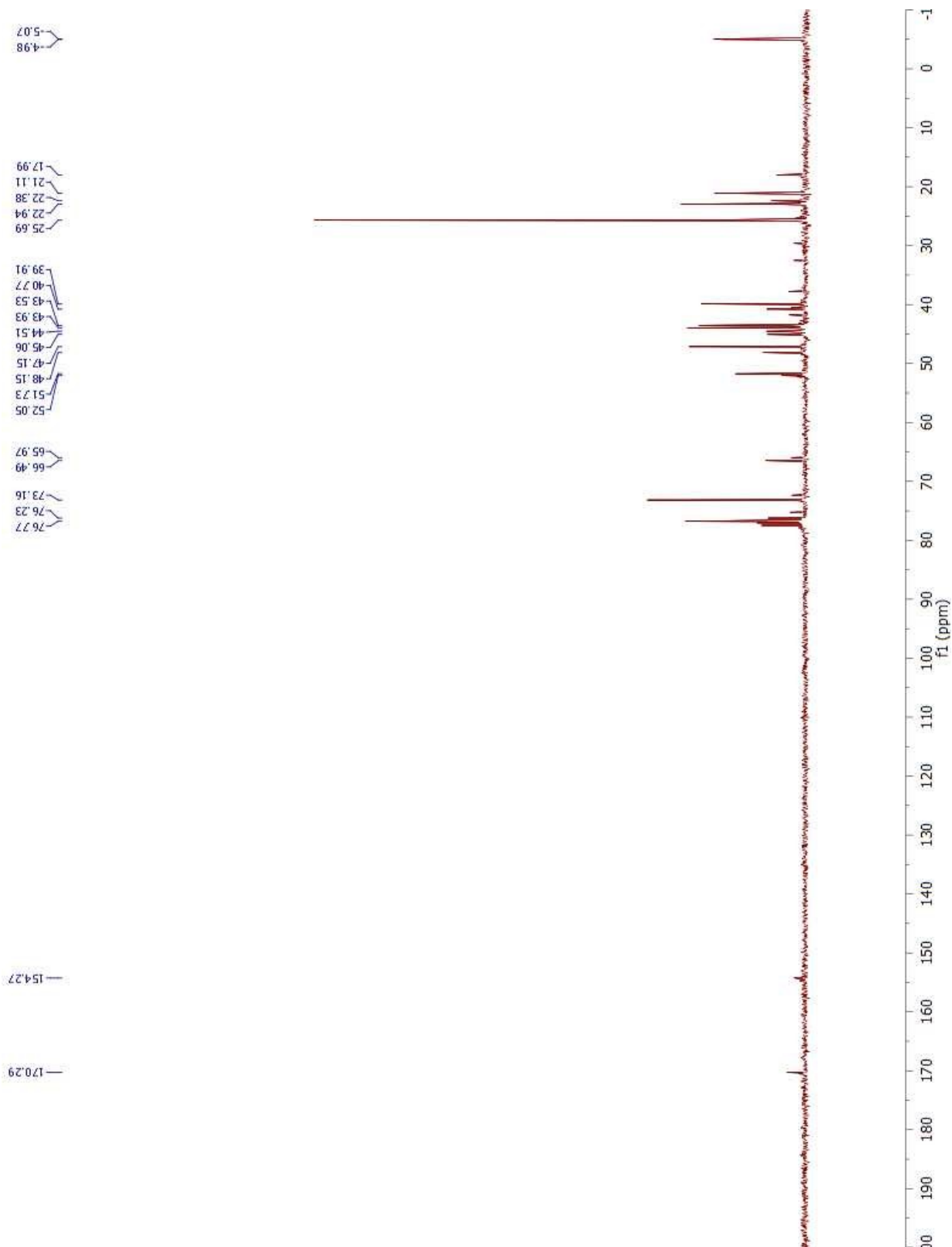
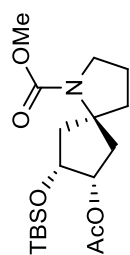
***meso*-(1*R*,3*s*,5*S*)-2'-Oxo-6-oxaspiro[bicyclo[3.1.0]hexane-3,3'-piperidine]-1'--yl
trifluoromethanesulfonate (1.37)**



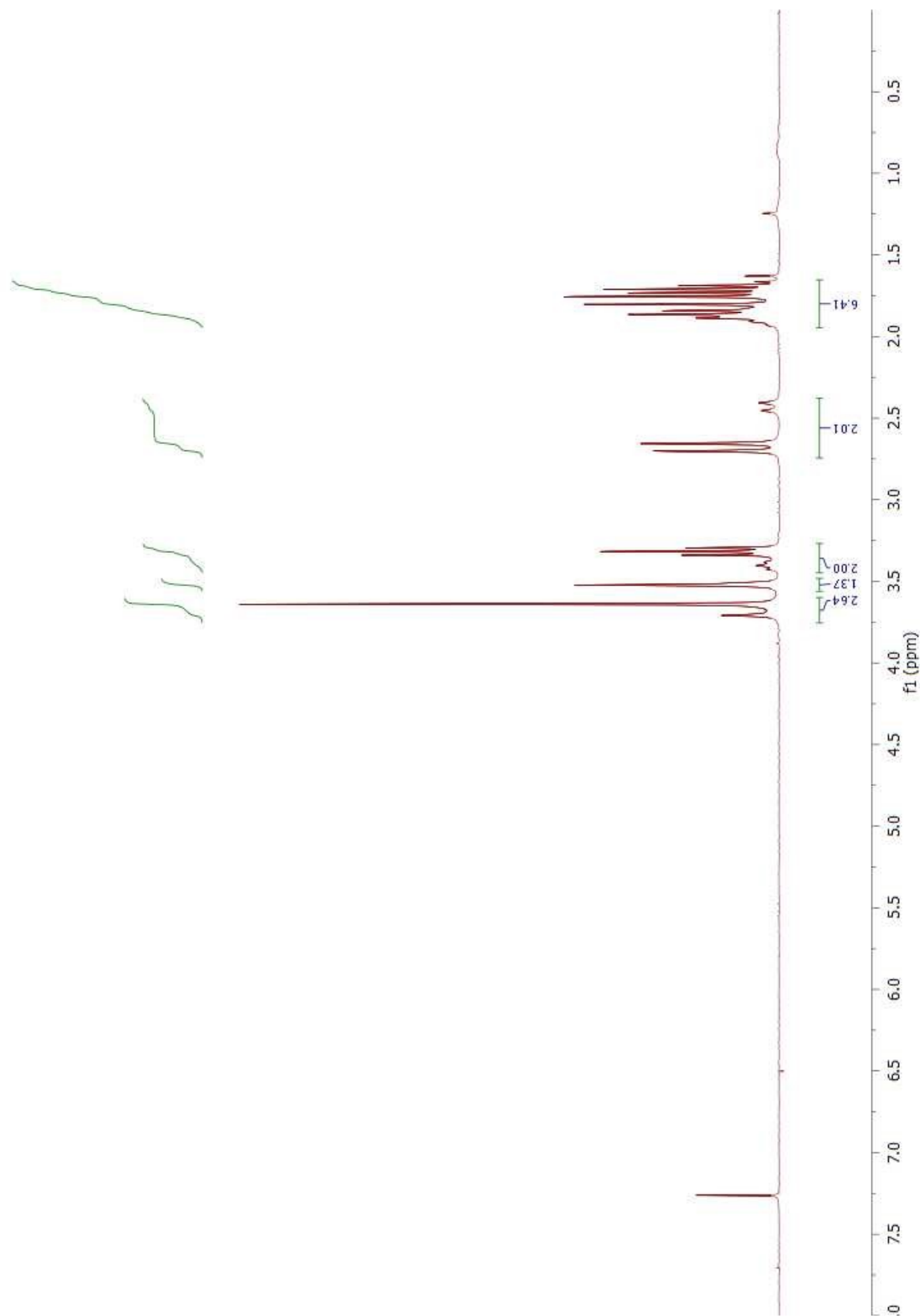
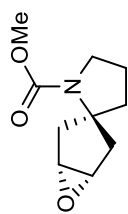
***rac*-(5*S*,7*S*,8*R*)-Methyl 7-acetoxy-8-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-1-azaspiro-[4.4]nonane-1-carboxylate
(1.38)**



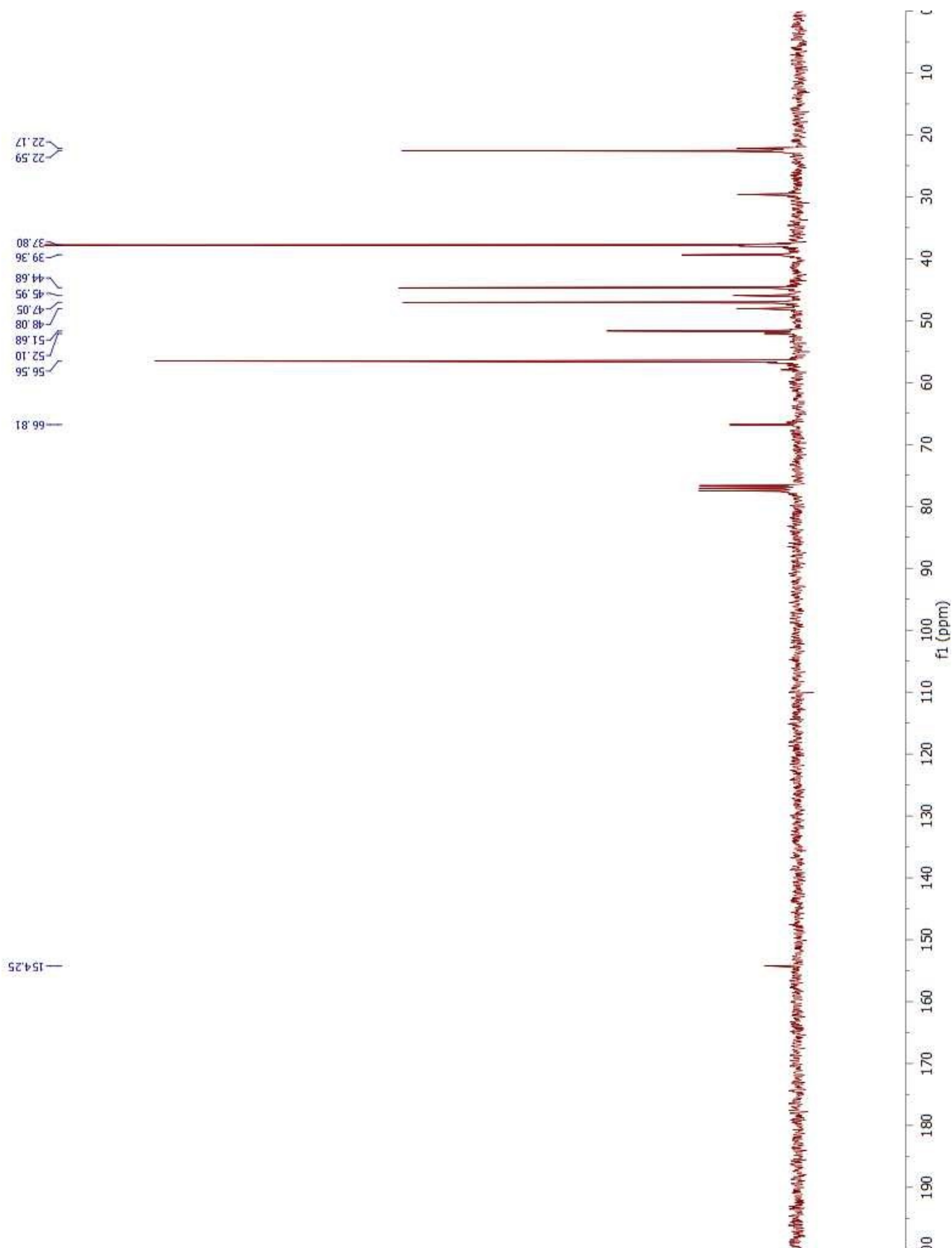
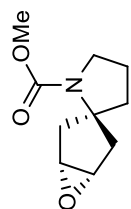
***rac*-(5*S*,7*S*,8*R*)-Methyl 7-acetoxy-8-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-1-azaspiro-[4.4]nonane-1-carboxylate (1.38)**



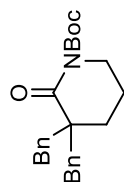
***meso*-(1*R*,2'*s*,5*S*)-Methyl 6-oxaspiro[bicyclo[3.1.0]hexane-3,2'-pyrrolidine]-1'-carboxylate (1.39).**



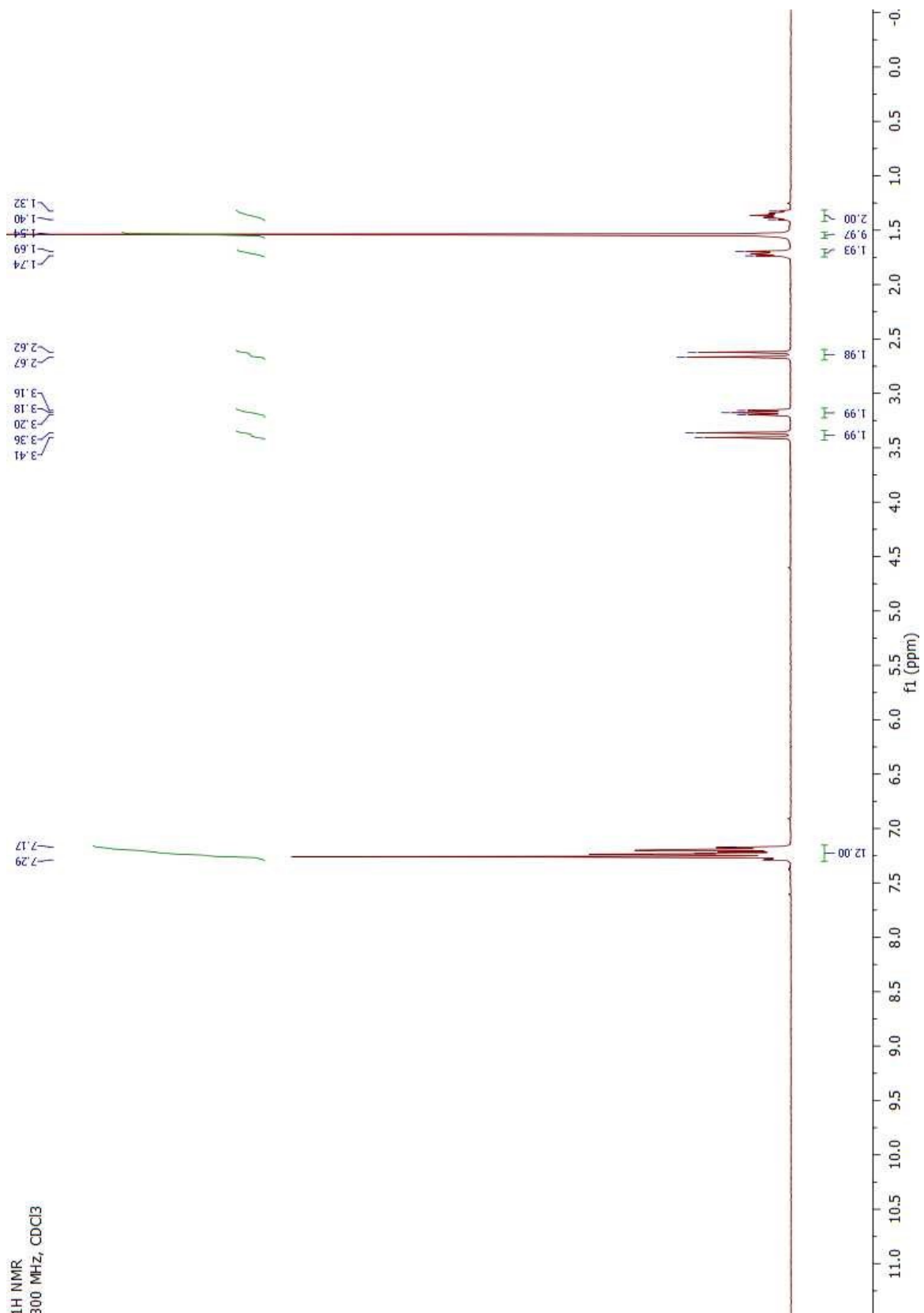
***meso*-(1*R*,2'*s*,5*S*)-Methyl 6-oxaspiro[bicyclo[3.1.0]hexane-3,2'-pyrrolidine]-1'-carboxylate (1.39).**



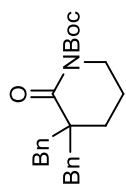
***t*-Butyl 3,3-dibenzyl-2-oxopiperidine-1-carboxylate (2.56)**



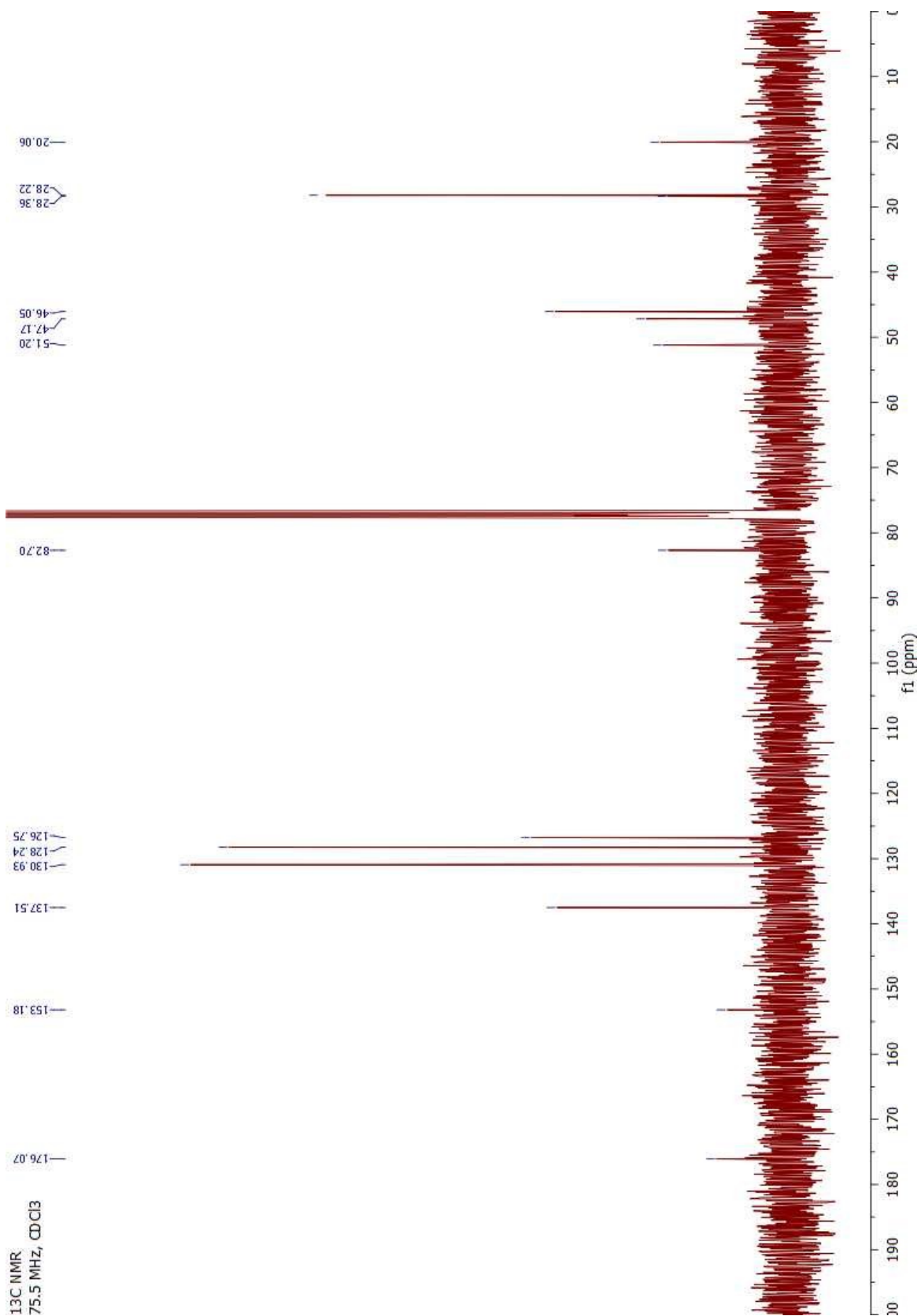
¹H NMR
300 MHz, CDCl₃



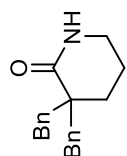
***t*-Butyl 3,3-dibenzyl-2-oxopiperidine-1-carboxylate (2.56)**



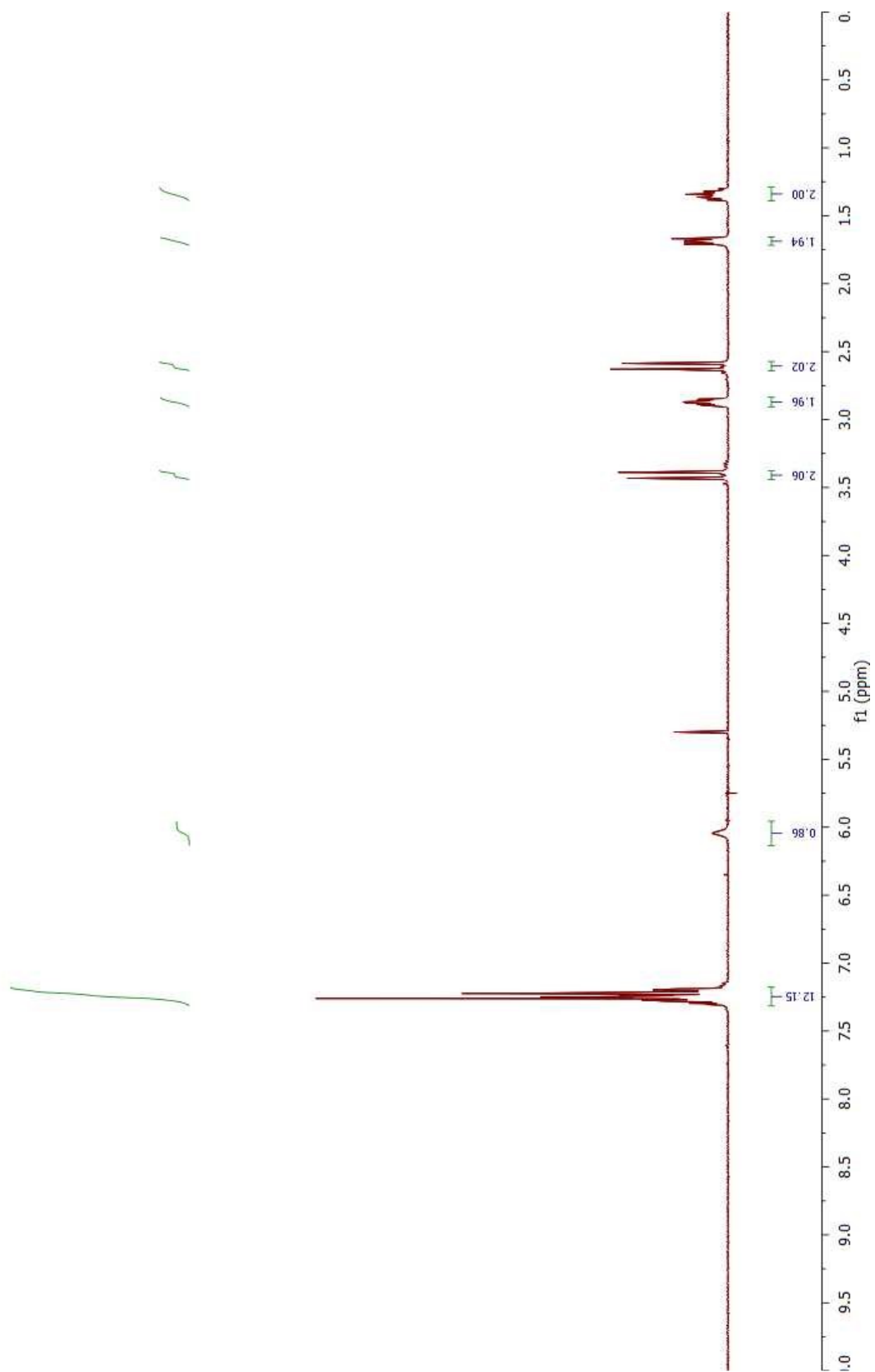
¹³C NMR
75.5 MHz, CDCl₃



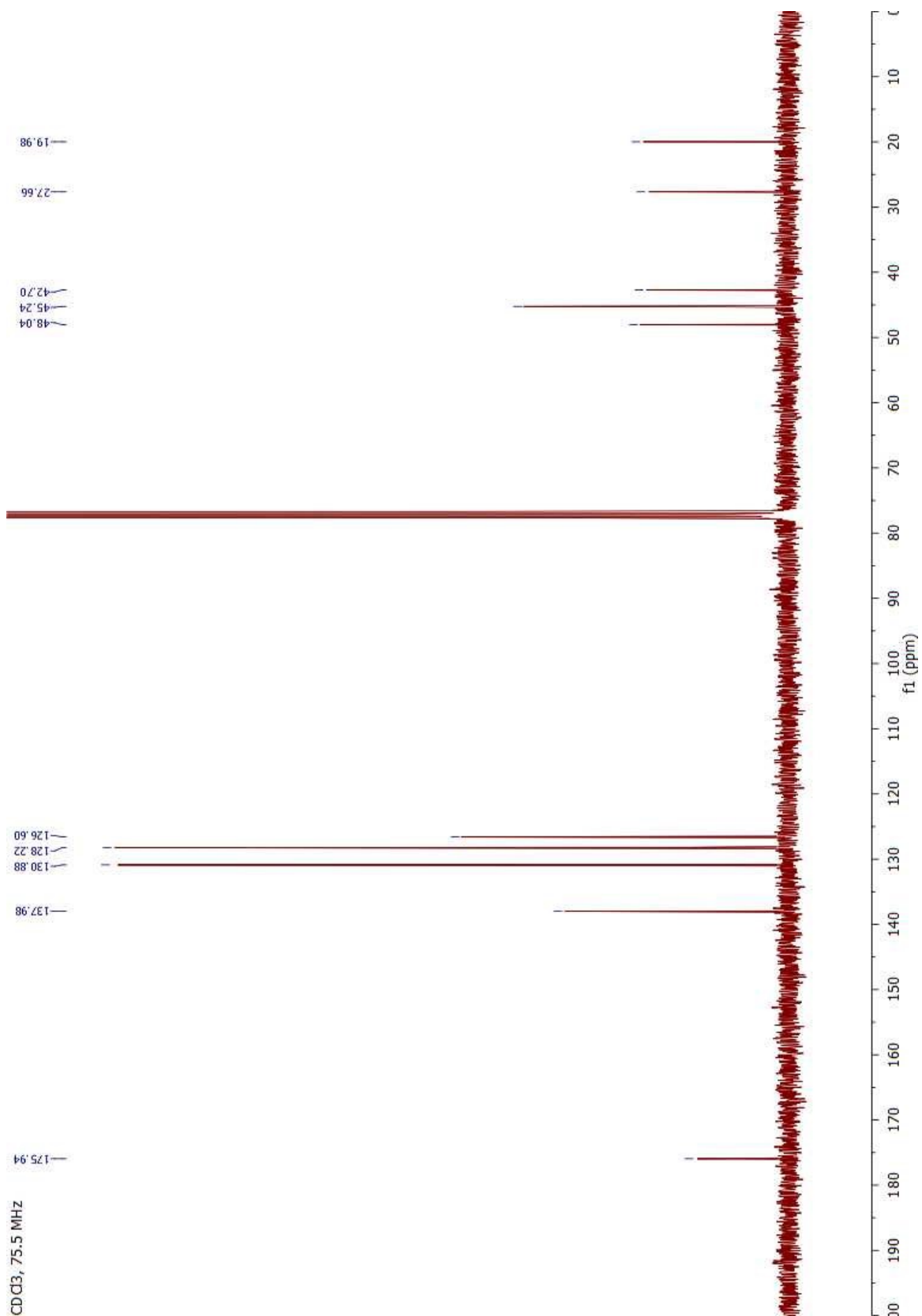
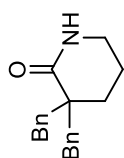
3,3-Dibenzylpiperidin-2-one (2.58)



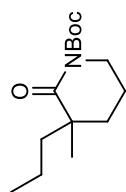
CDCl₃, 400 MHz



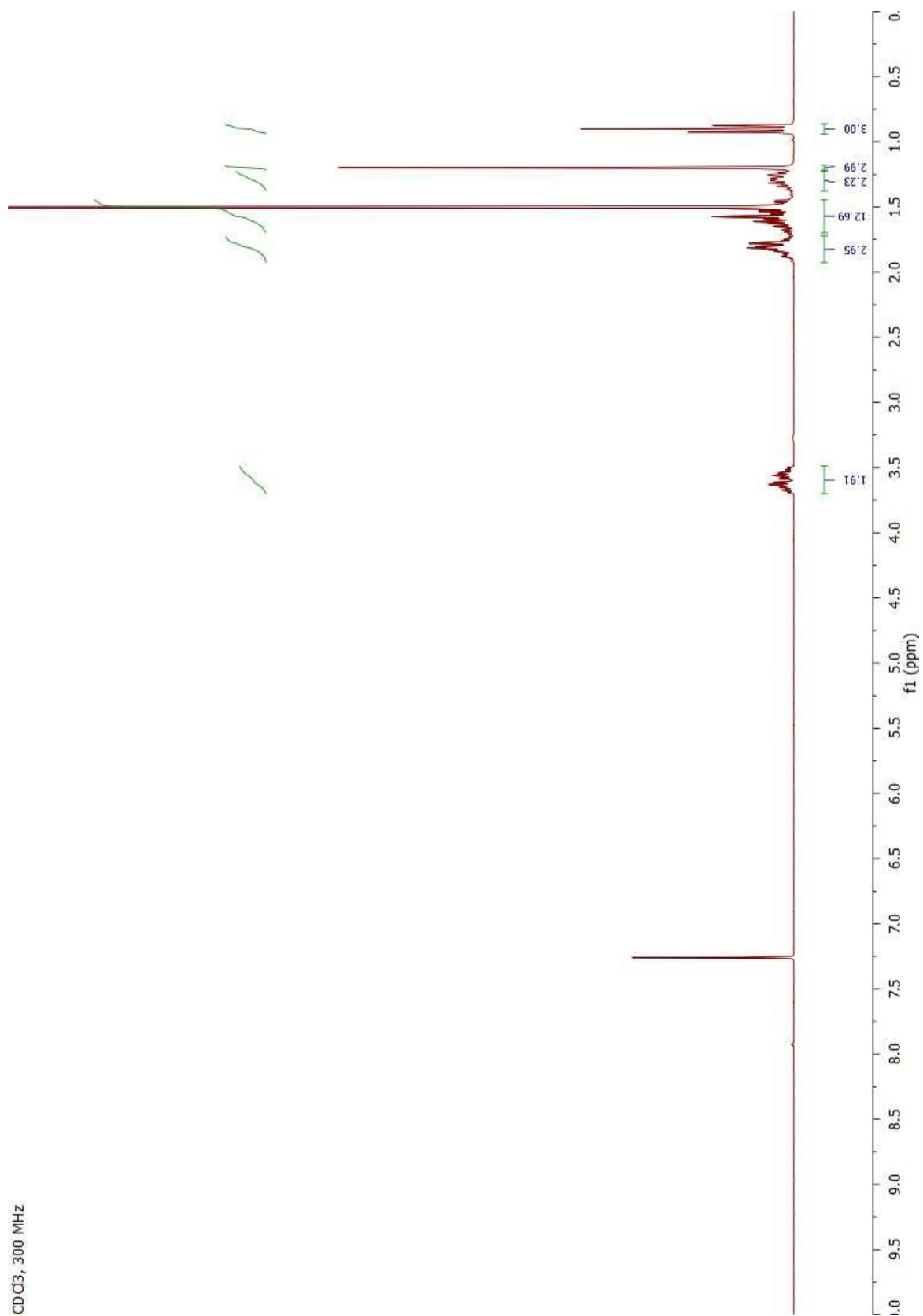
3,3-Dibenzylpiperidin-2-one (2.58)



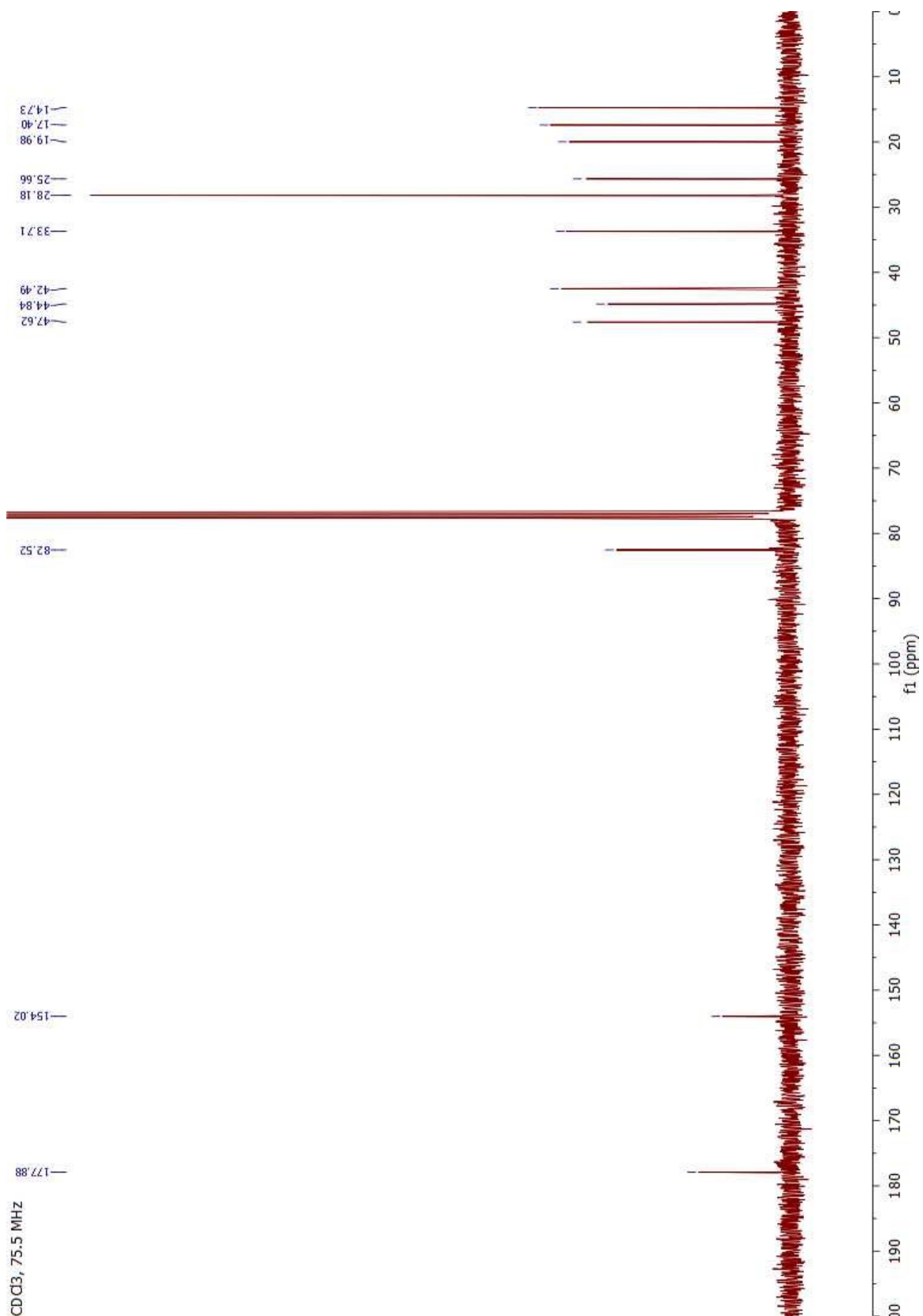
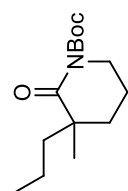
***t*-Butyl 3-methyl-2-oxo-3-propylpiperidine-1-carboxylate**



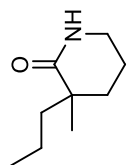
CDCl₃, 300 MHz



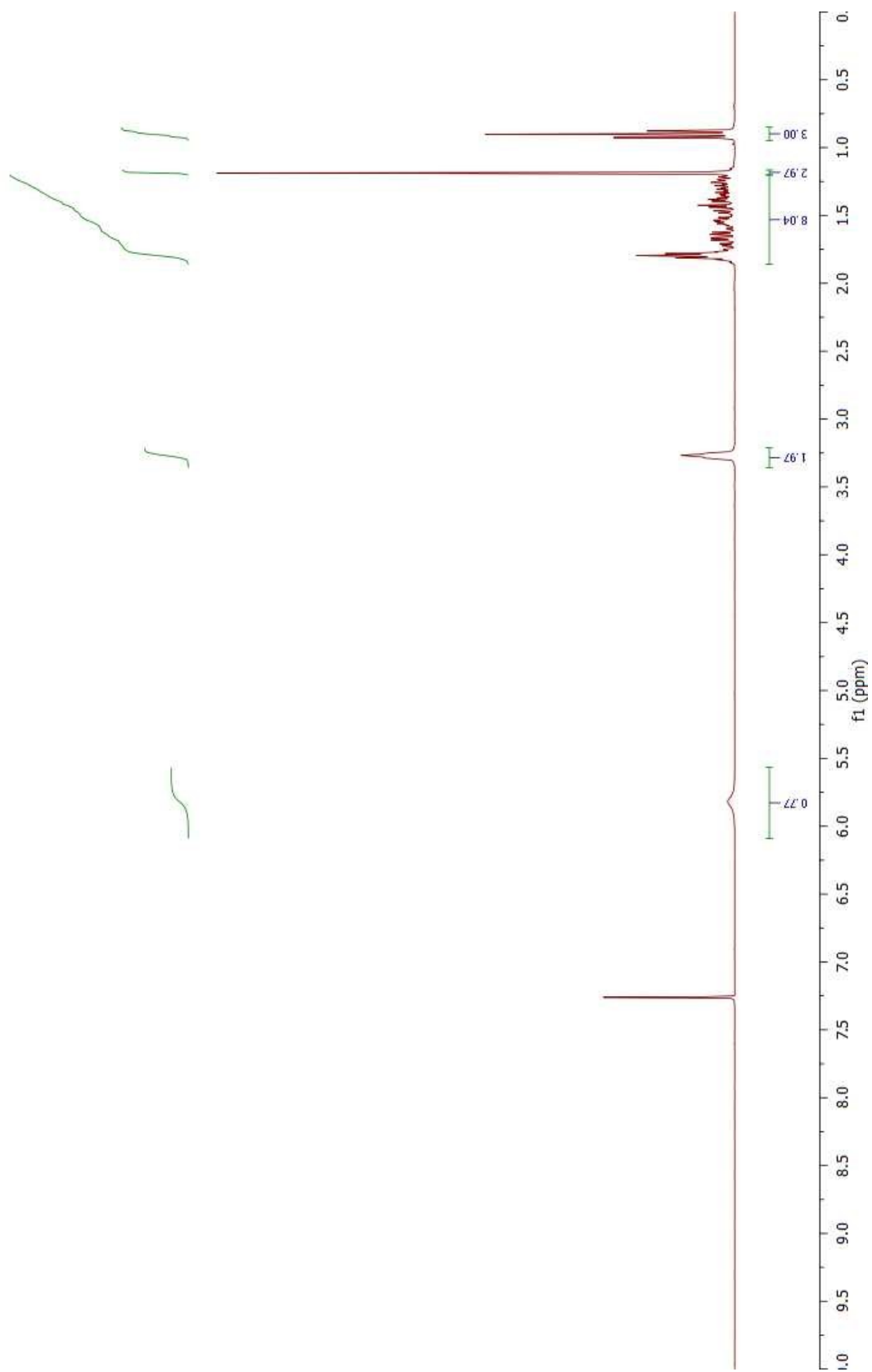
***t*-Butyl 3-methyl-2-oxo-3-propylpiperidine-1-carboxylate**



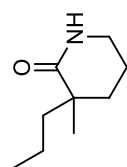
3-Methyl-3-propylpiperidin-2-one (2.63)



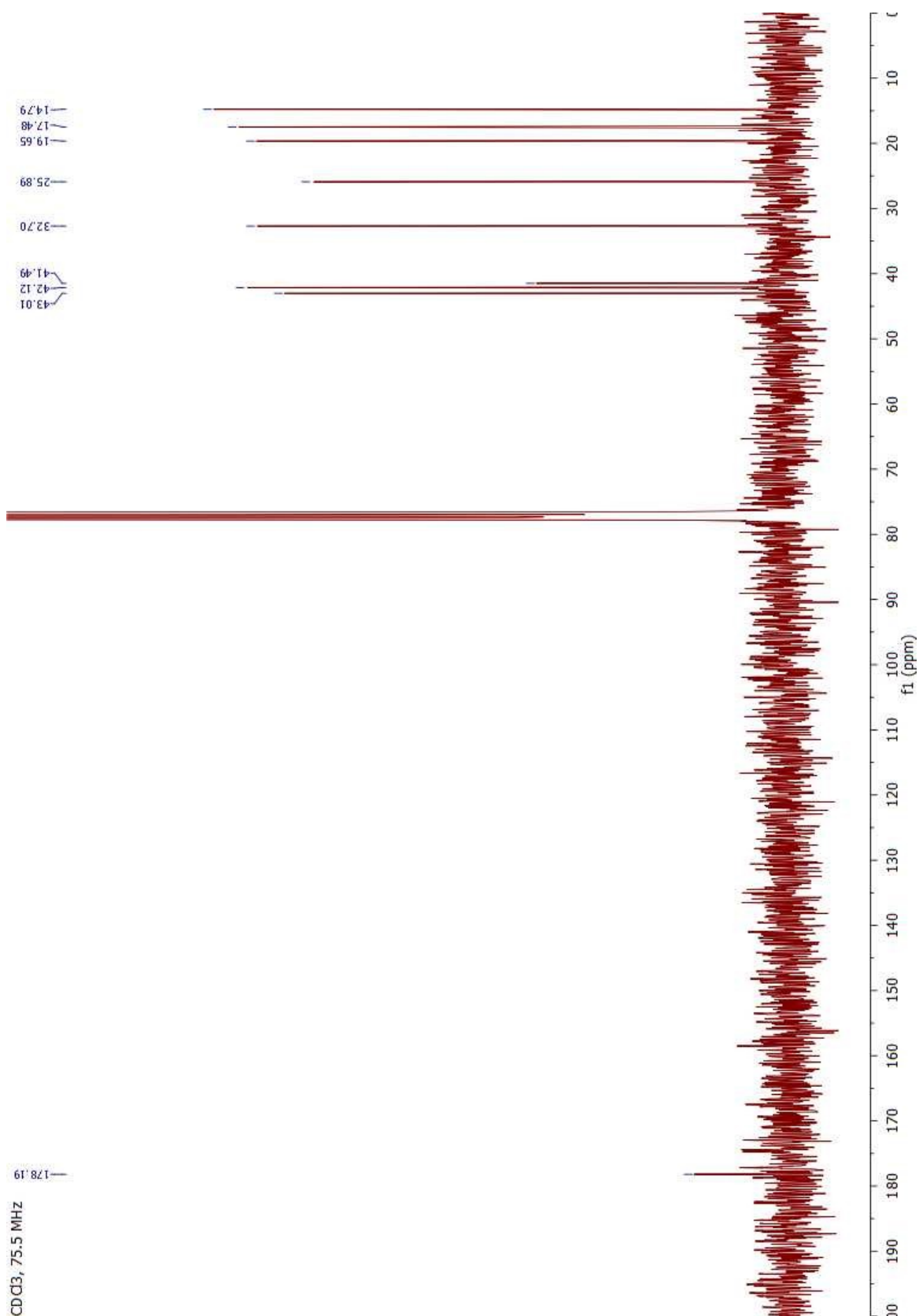
CDCl₃, 300 MHz



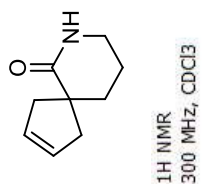
3-Methyl-3-propylpiperidin-2-one (2.63)



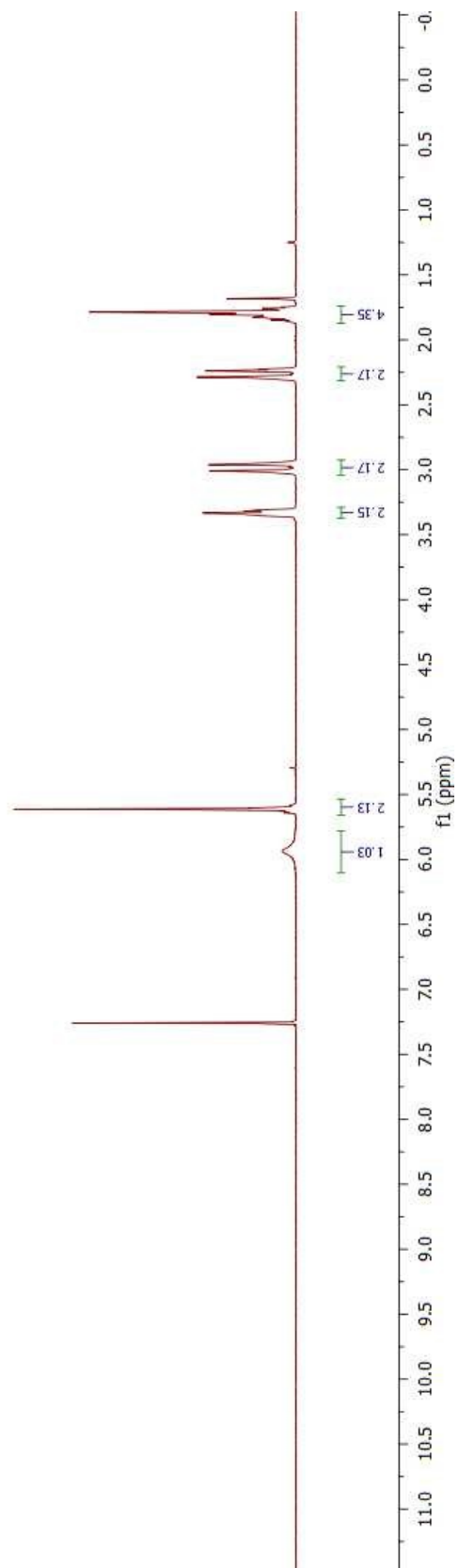
CDCl₃, 75.5 MHz



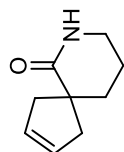
7-Azaspiro[4.5]dec-2-en-6-one (2.65)



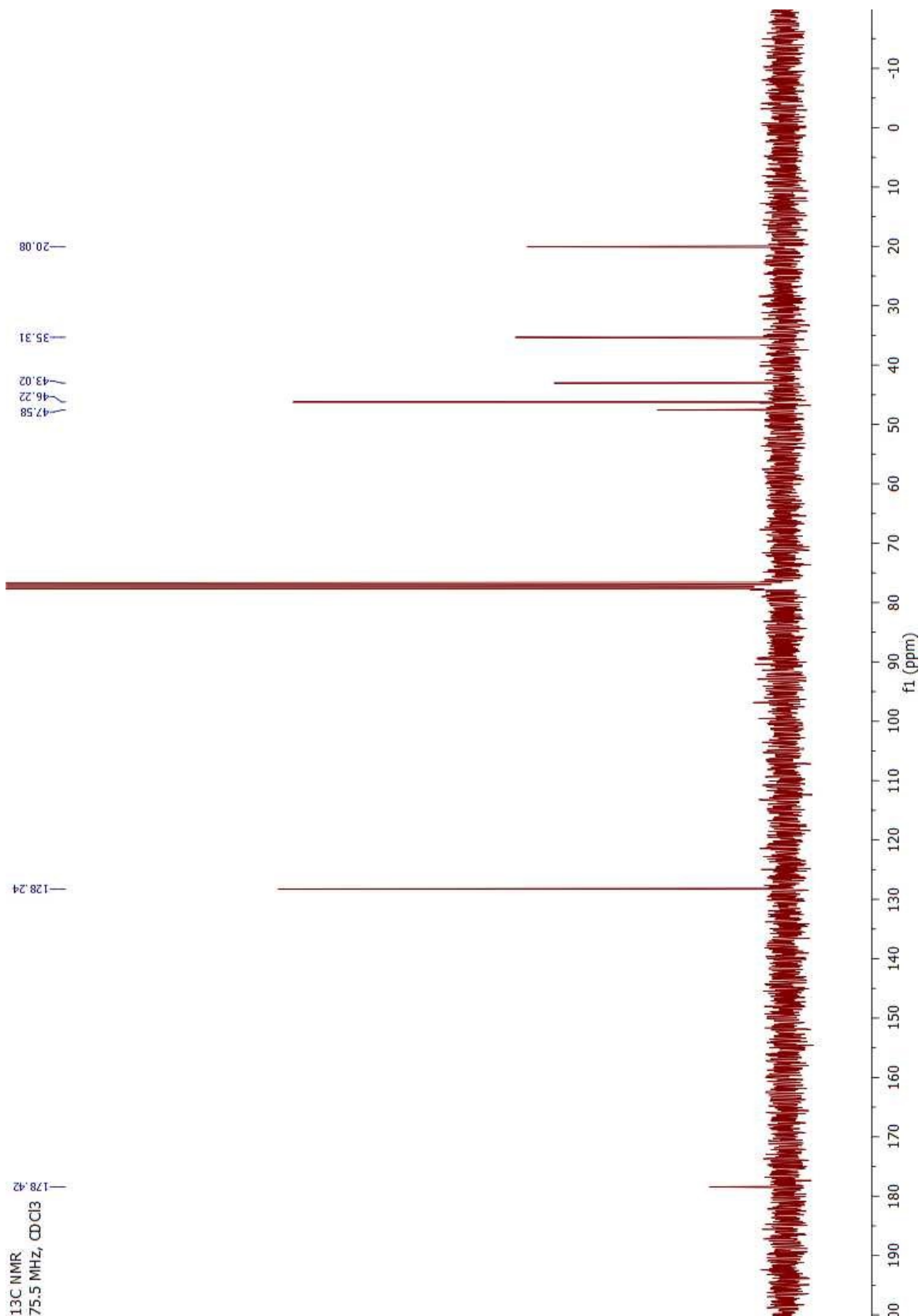
5.94
5.61
3.36
3.31
3.02
2.95
2.30
2.23
1.86
1.75



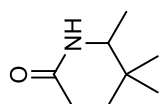
7-Azaspiro[4.5]dec-2-en-6-one (2.65)



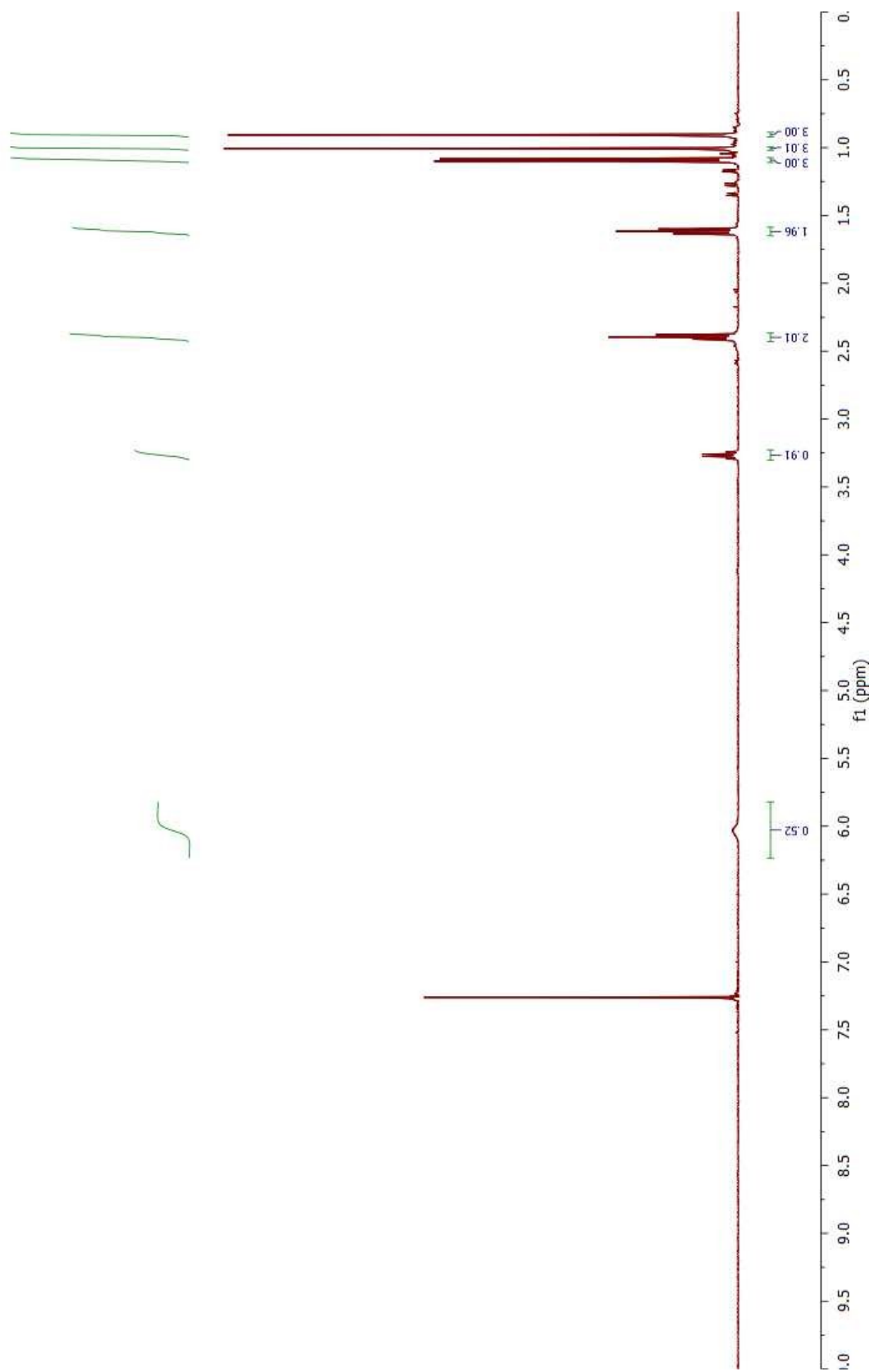
¹³C NMR
75.5 MHz, CDCl₃



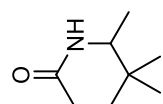
5,5,6-Trimethylpiperidin-2-one (2.69)



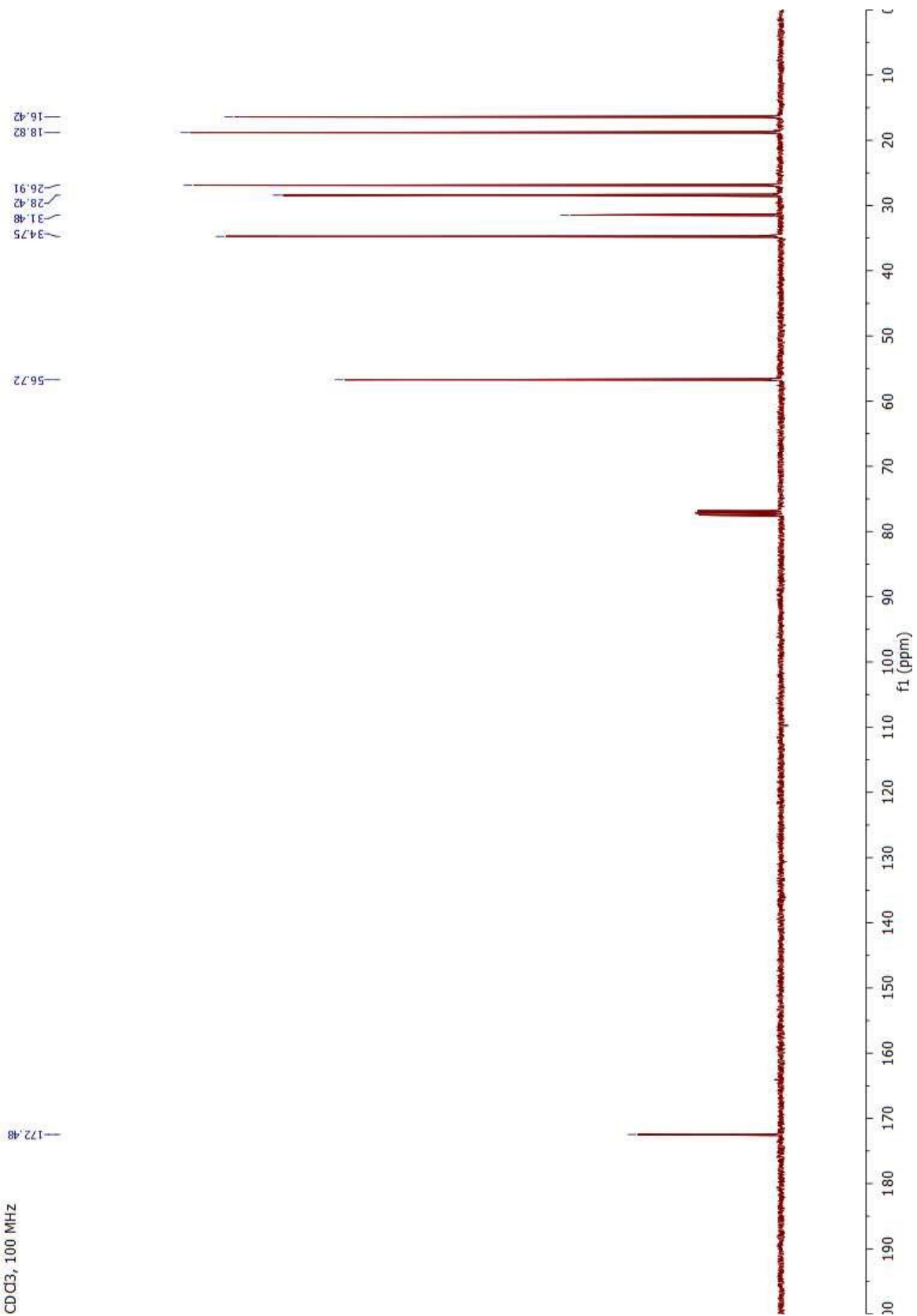
CDCl₃, 400 MHz



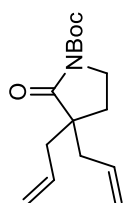
5,5,6-Trimethylpiperidin-2-one (2.69)



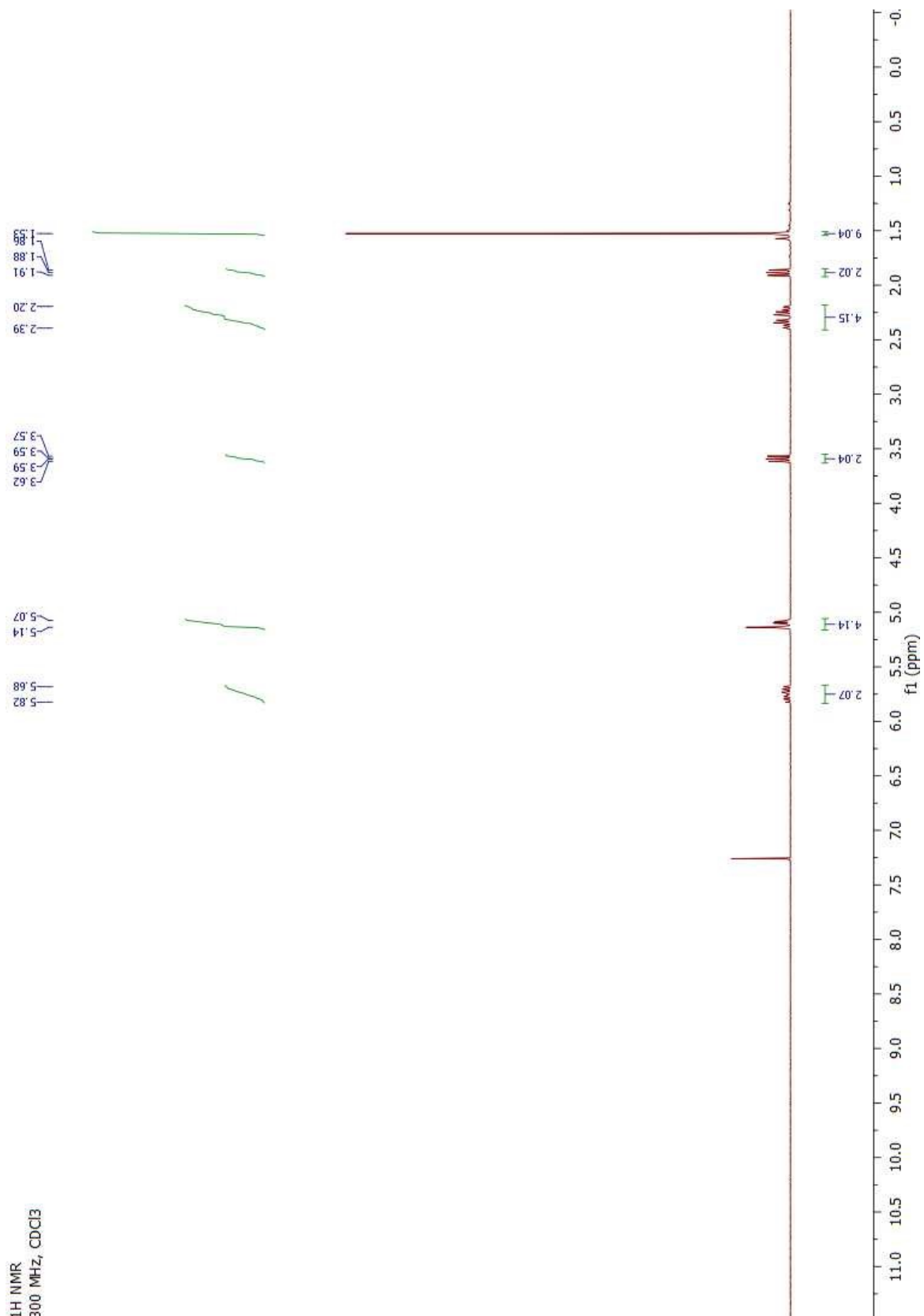
CDCl₃, 100 MHz



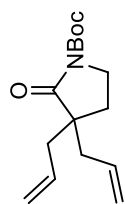
***t*-Butyl 2-oxo-3,3-diallylpyrrolidine-1-carboxylate (2.72)**



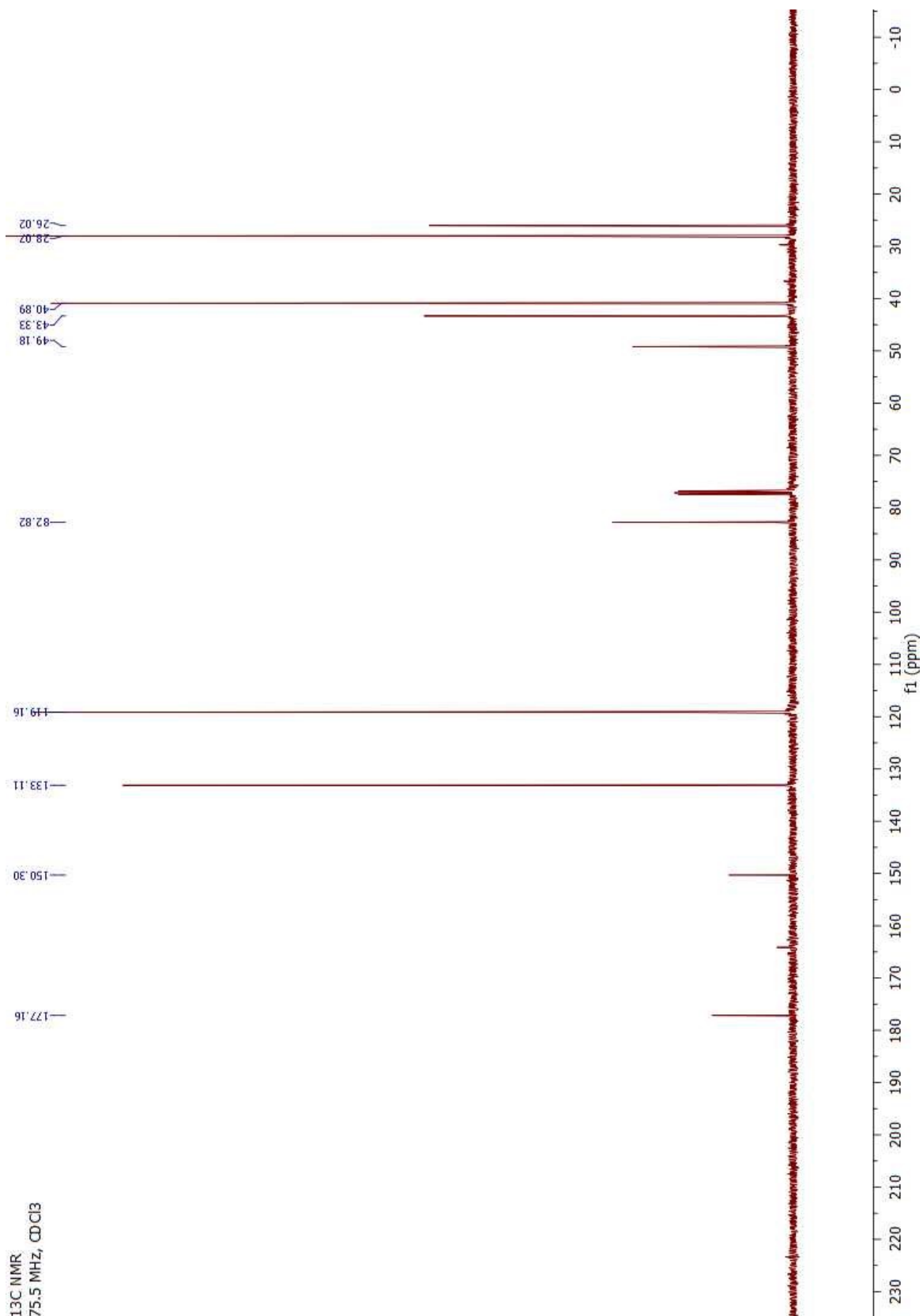
¹H NMR
300 MHz, CDCl₃



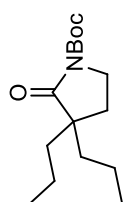
***t*-Butyl 2-oxo-3,3-diallylpyrrolidine-1-carboxylate (2.72)**



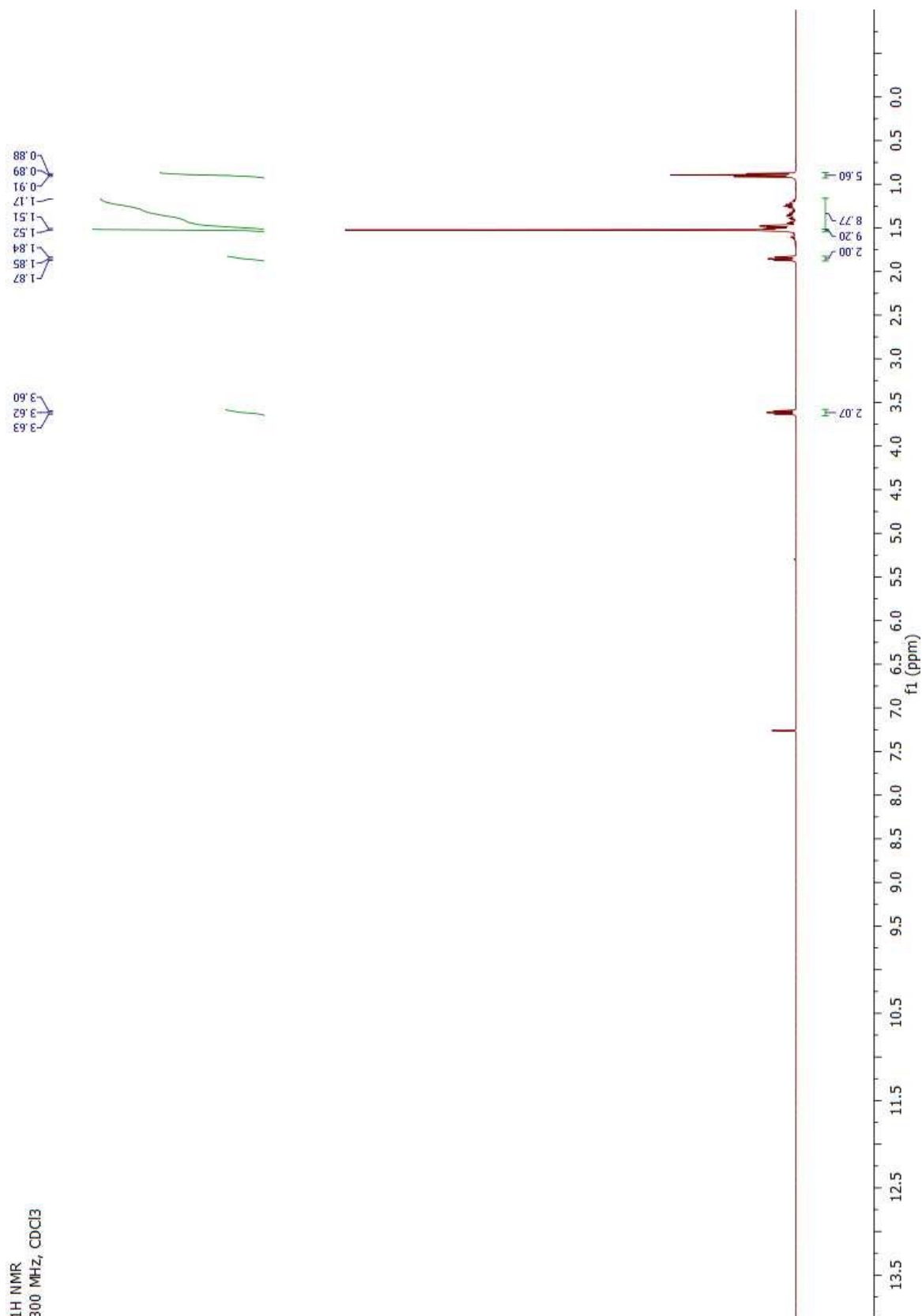
¹³C NMR
75.5 MHz, CDCl₃



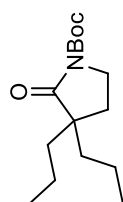
***t*-Butyl 2-oxo-3,3-dipropylpyrrolidine-1-carboxylate**



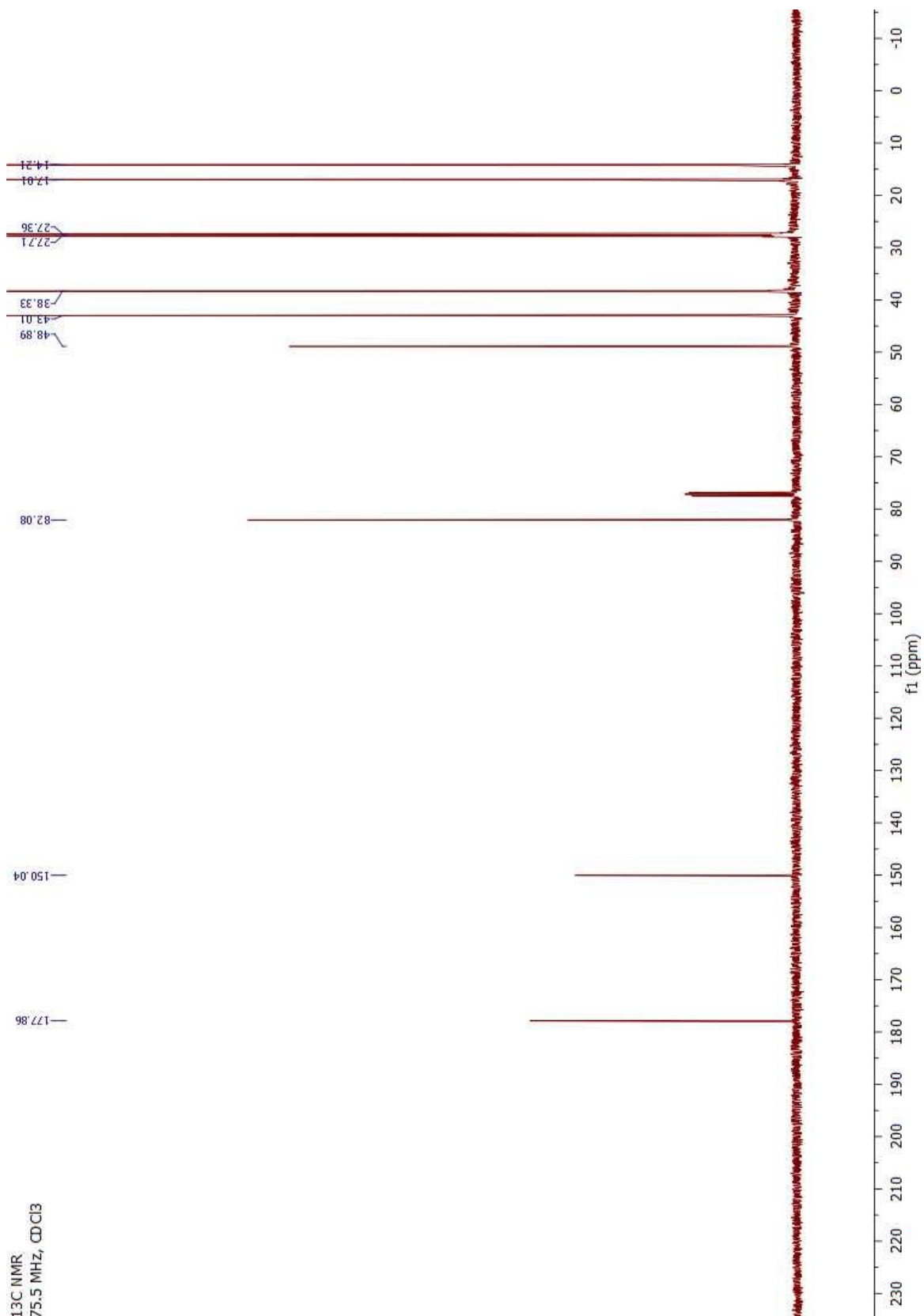
¹H NMR
300 MHz, CDCl₃



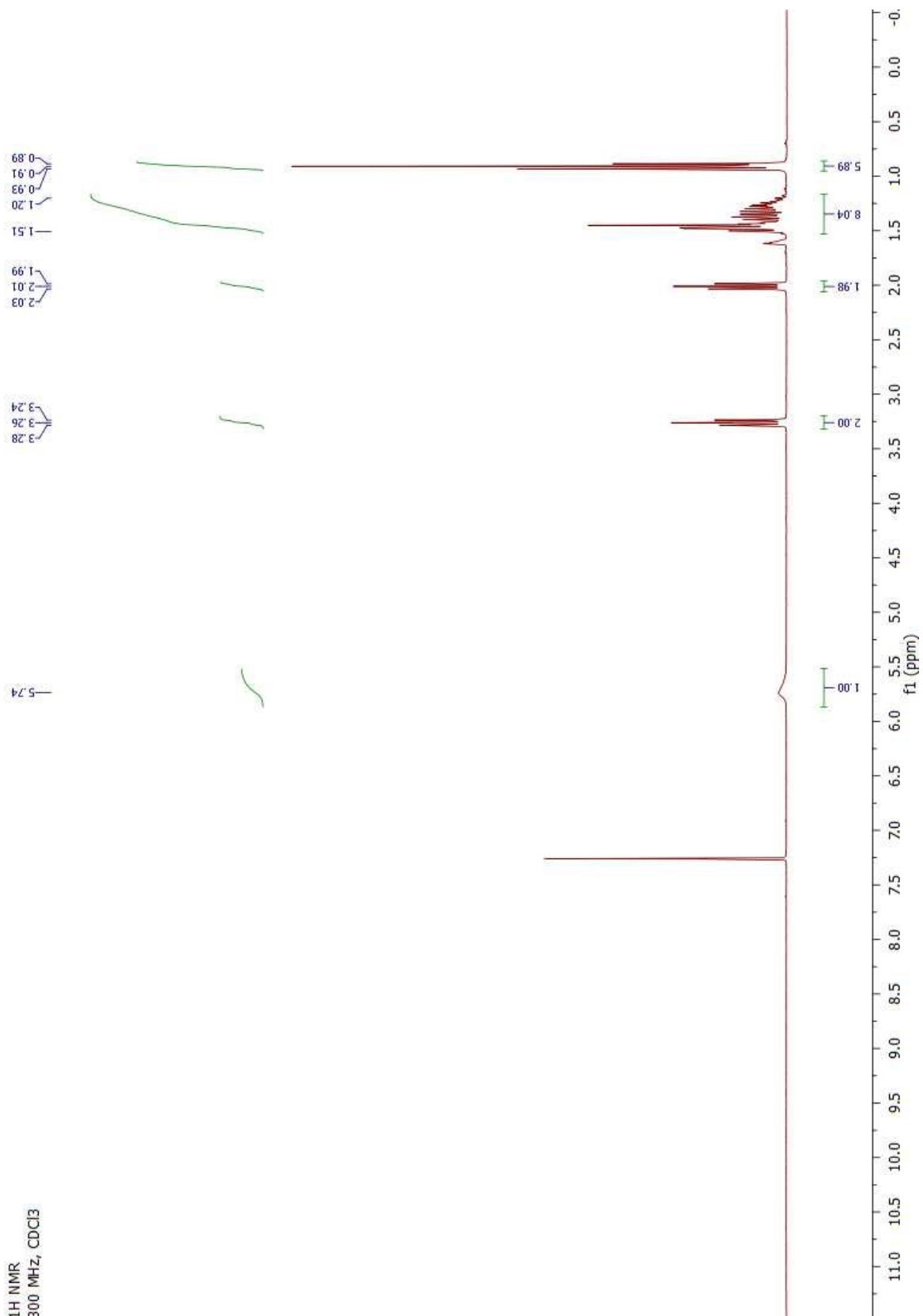
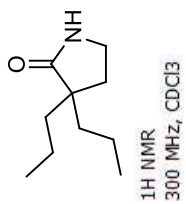
t-Butyl 2-oxo-3,3-dipropylpyrrolidine-1-carboxylate



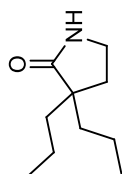
¹³C NMR
75.5 MHz, CDCl₃



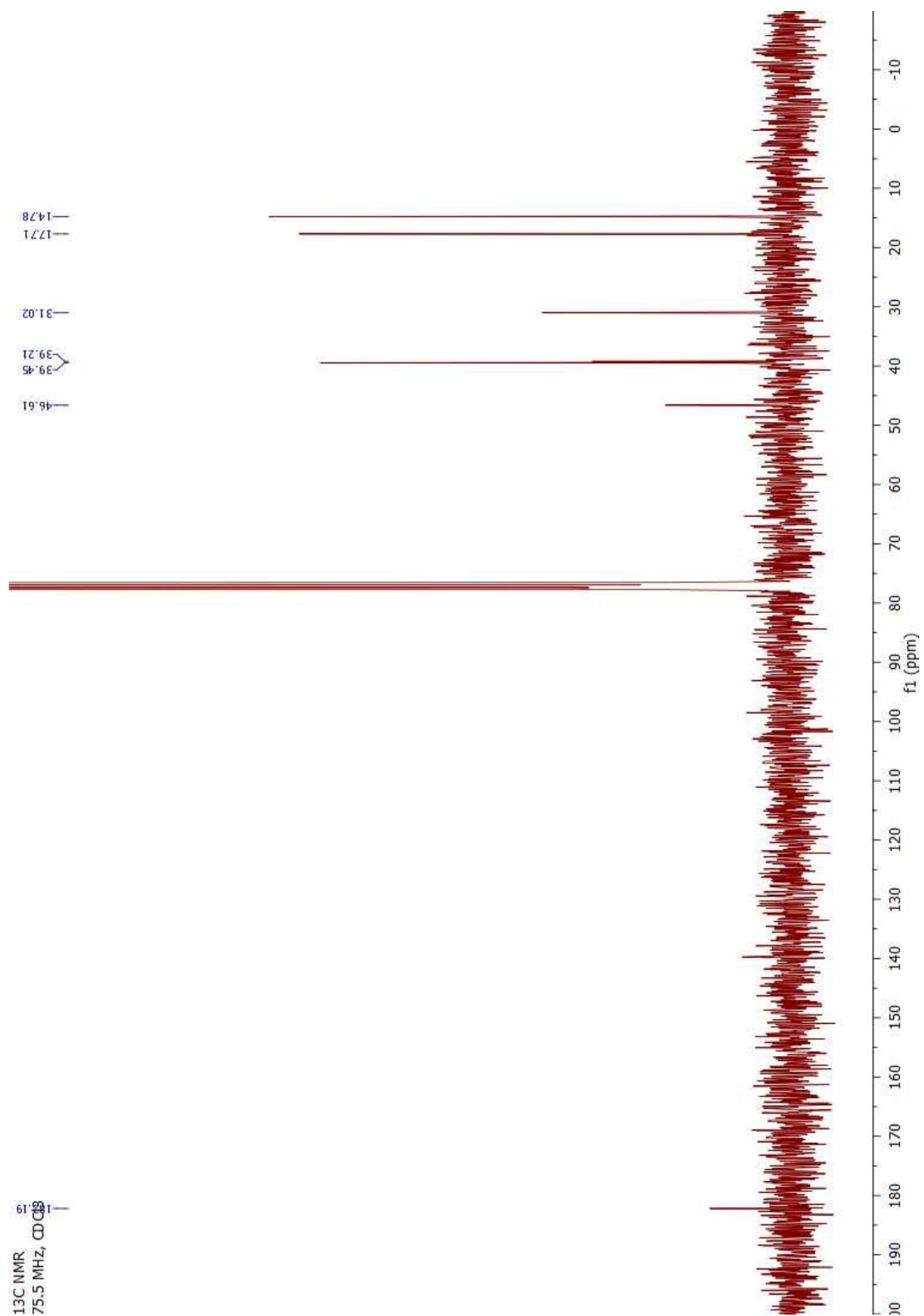
3,3-dipropylpyrrolidin-2-one (2.73)



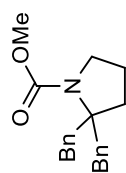
3,3-dipropylpyrrolidin-2-one (2.73)



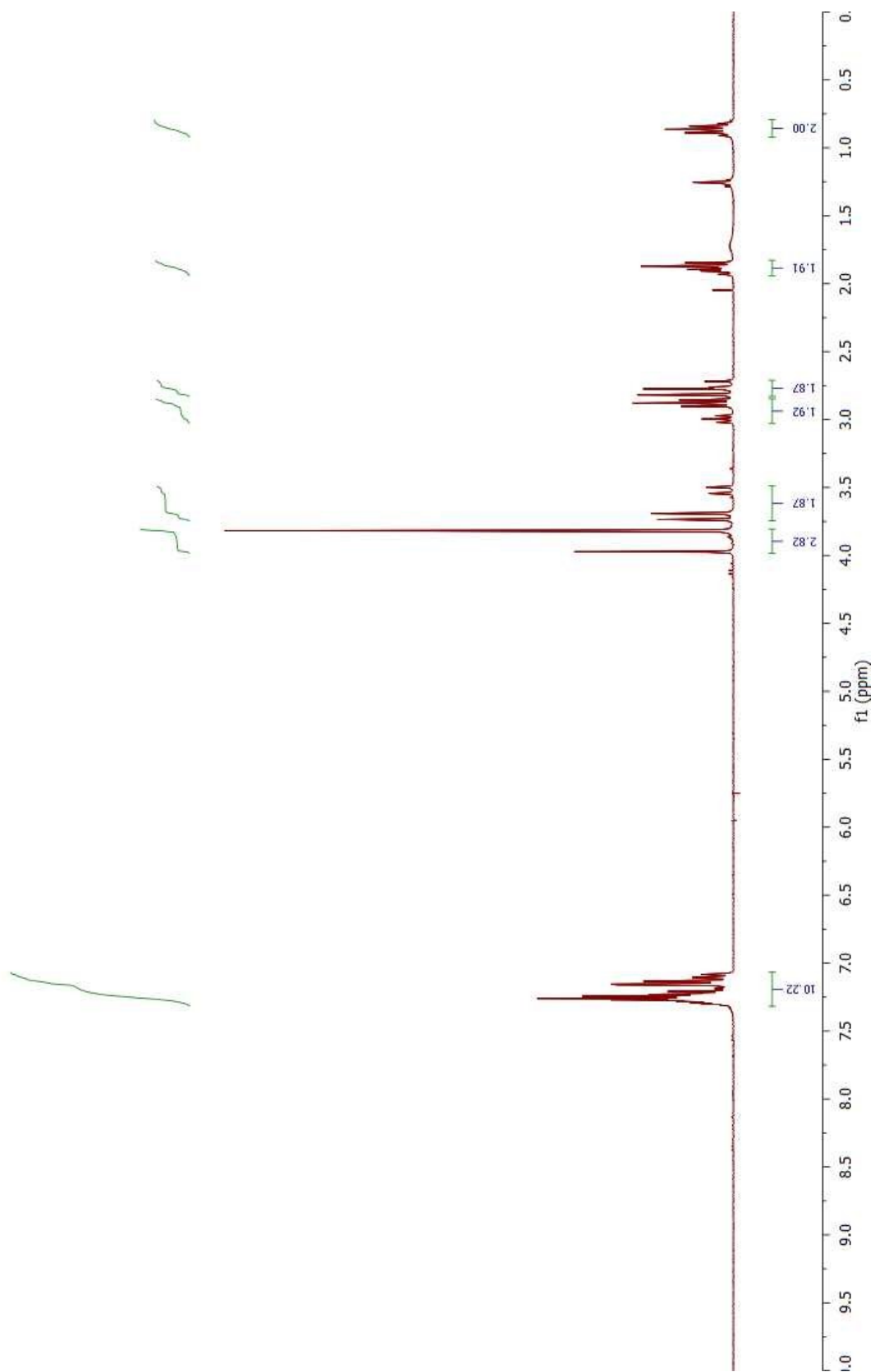
¹³C NMR
75.5 MHz, CDCl₃



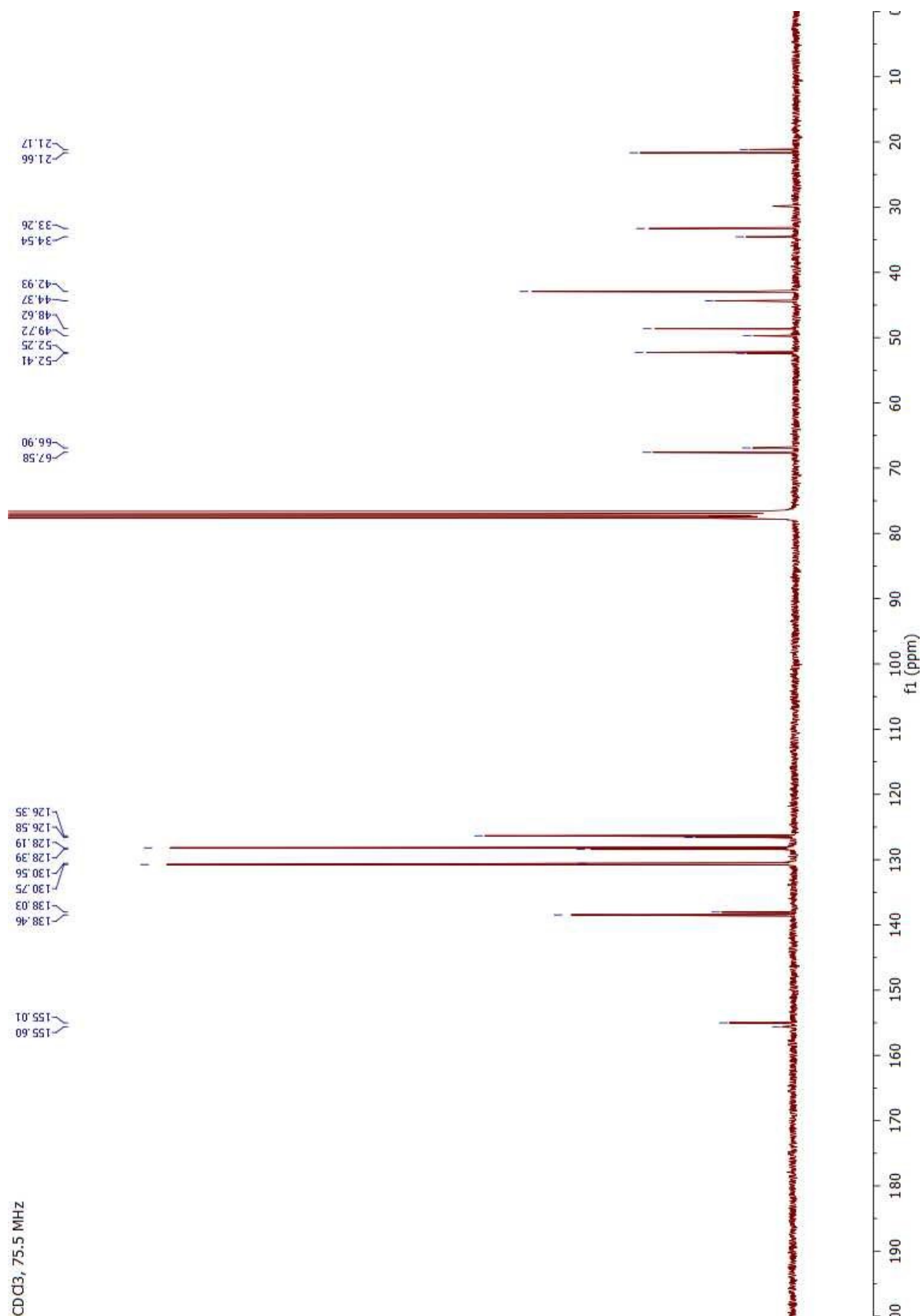
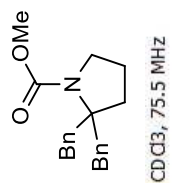
Methyl 2,2-dibenzylpyrrolidine-1-carboxylate (2.90)



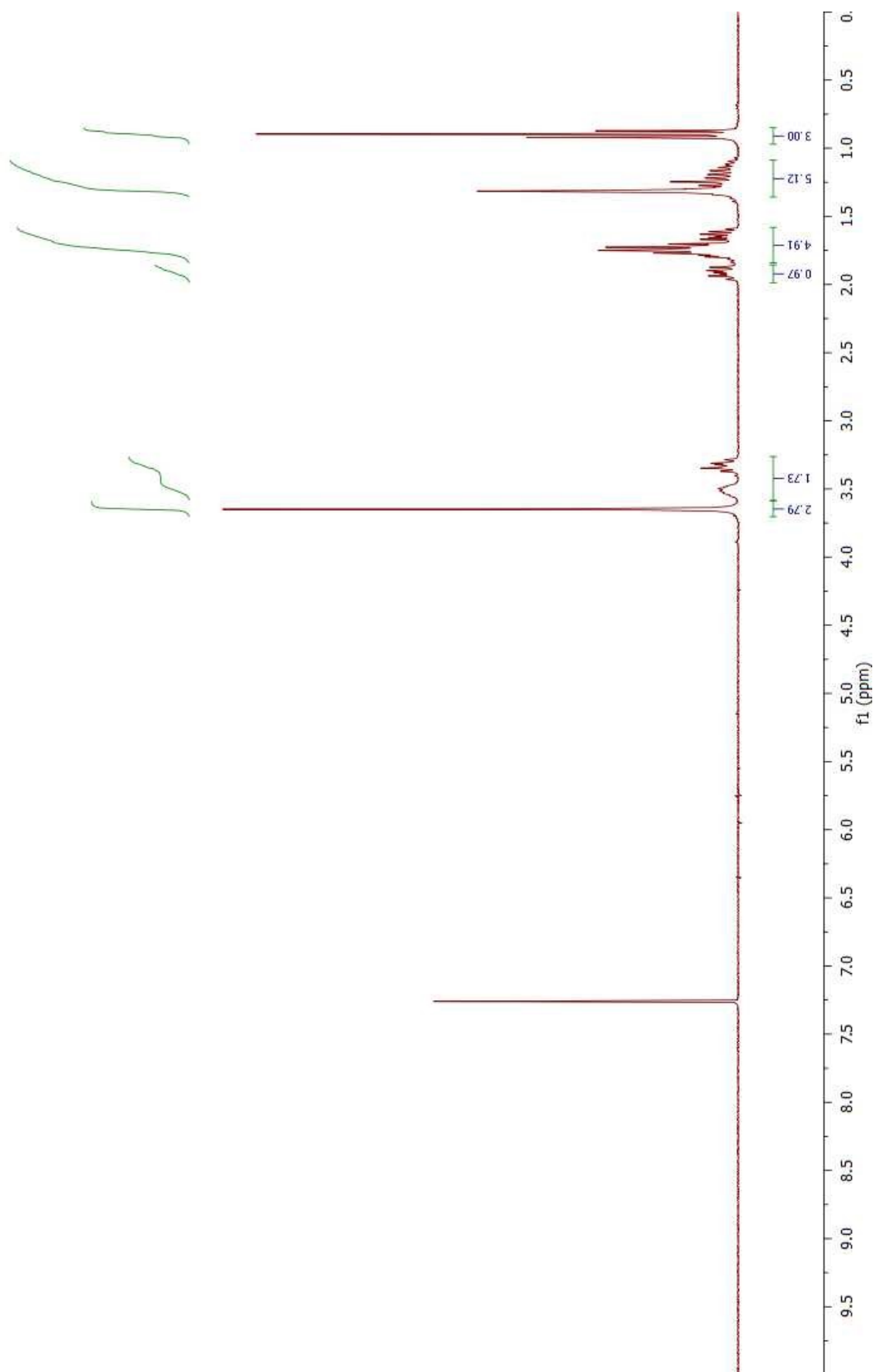
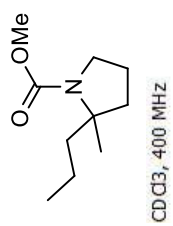
CDCl₃, 300 MHz



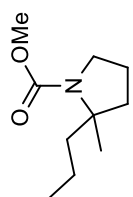
Methyl 2,2-dibenzylpyrrolidine-1-carboxylate (2.90)



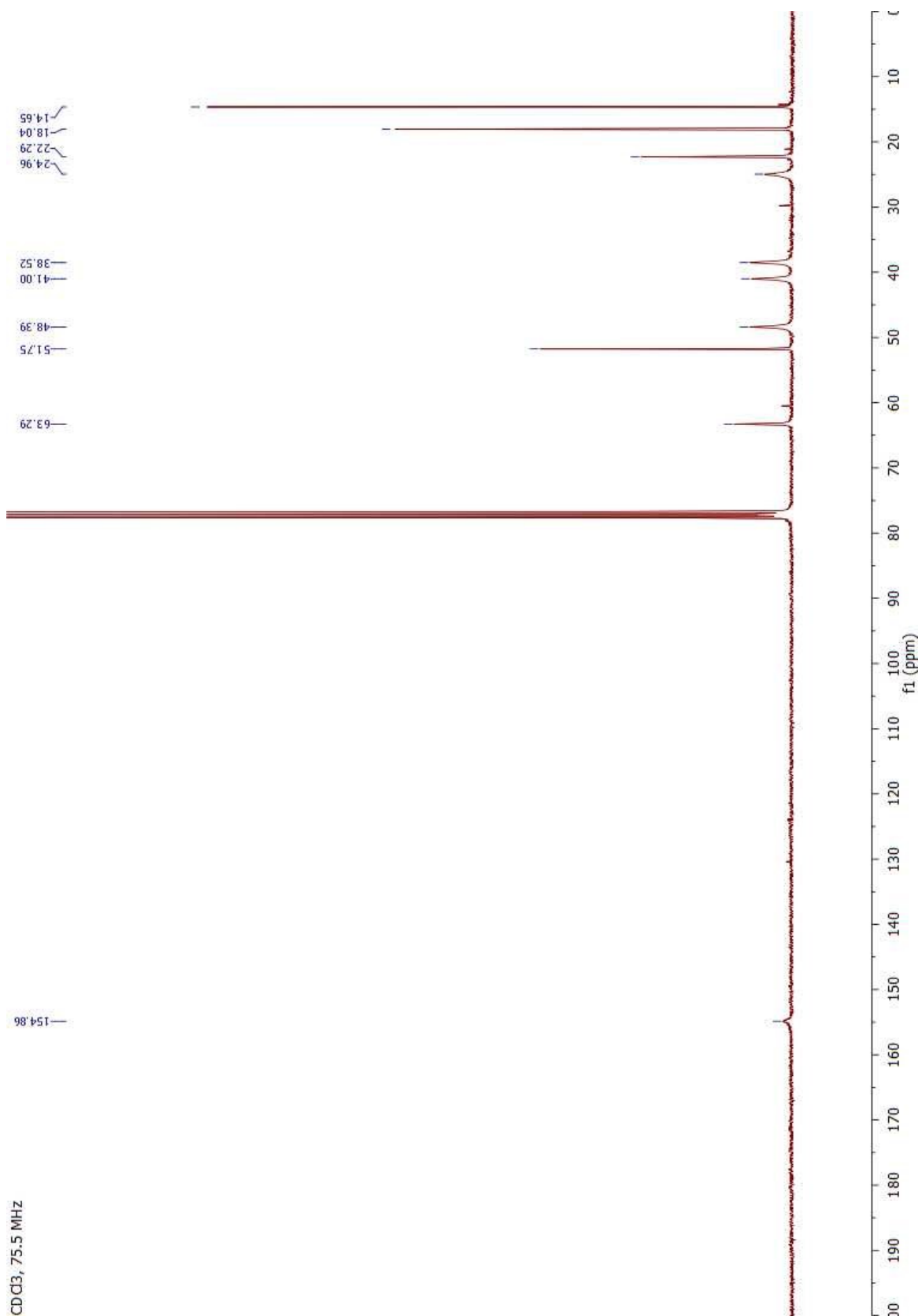
Methyl 2-methyl-2-propylpyrrolidine-1-carboxylate (2.92)



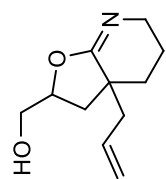
Methyl 2-methyl-2-propylpyrrolidine-1-carboxylate (2.92)



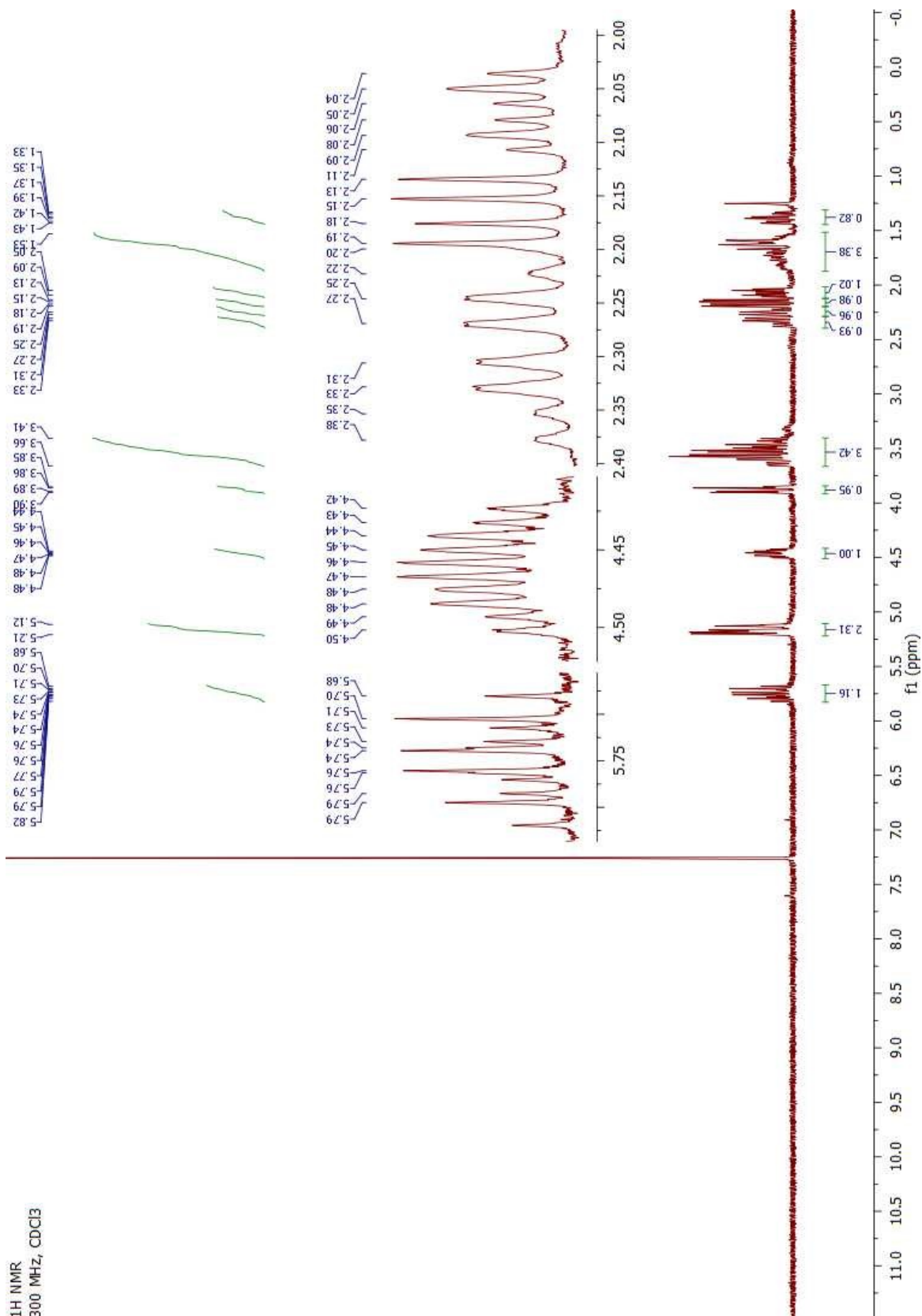
CDCl₃, 75.5 MHz



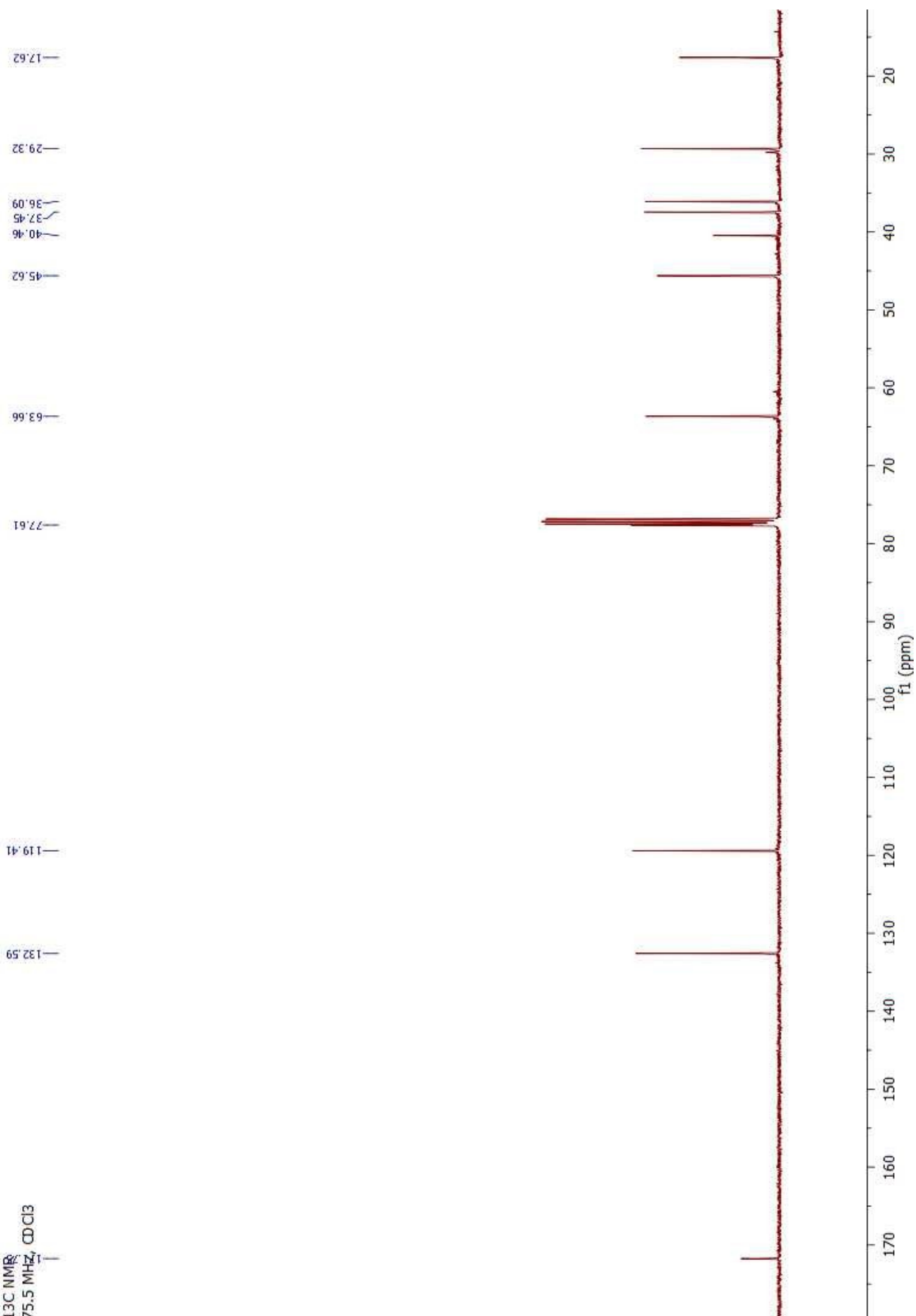
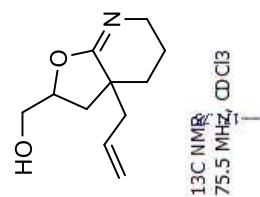
(3a-Allyl)-2,3,3a,4,5,6-hexahydrofuro[2,3-*b*]pyridin-2-yl)methanol (2.94)



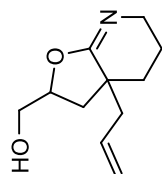
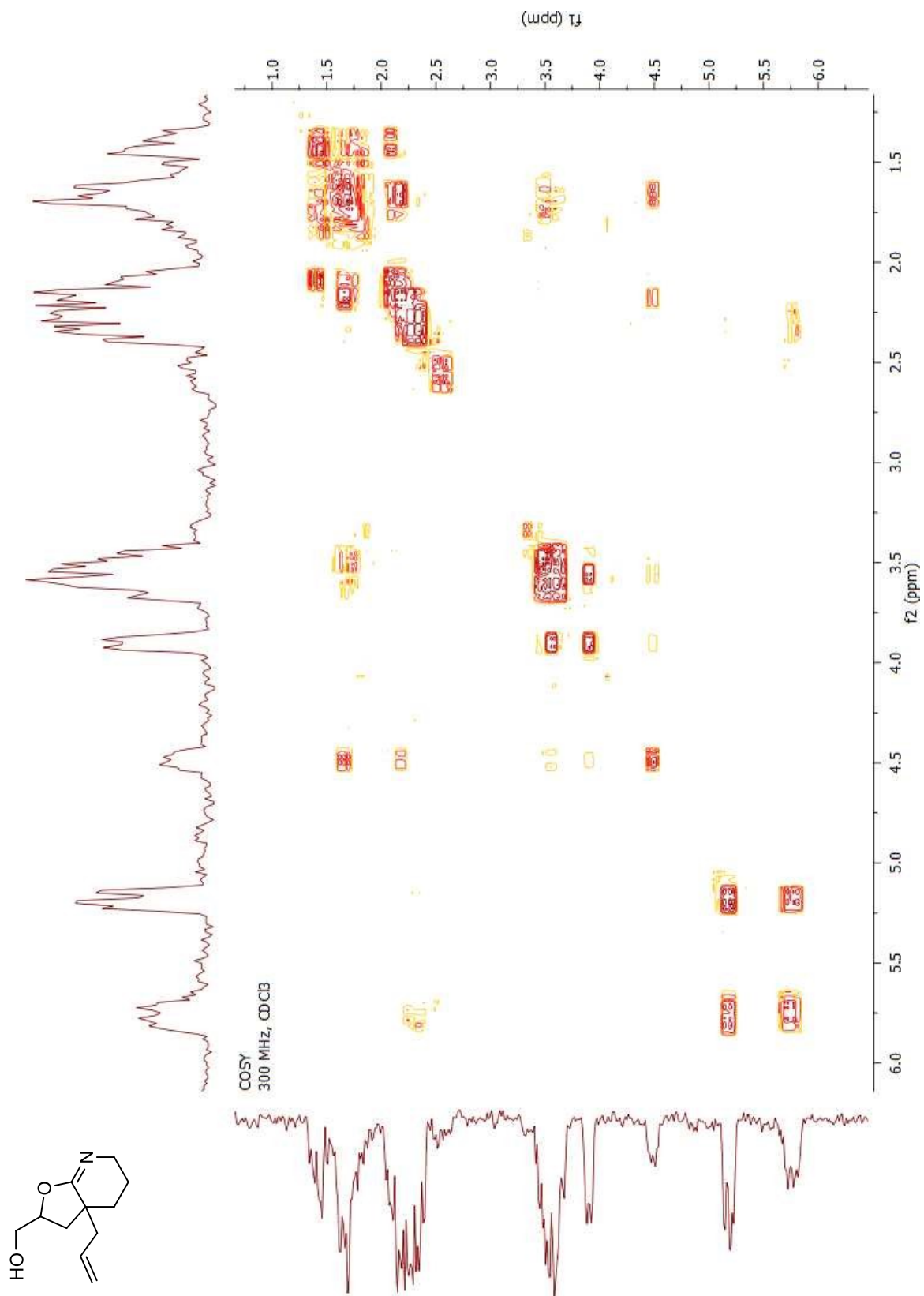
¹H NMR
300 MHz, CDCl₃



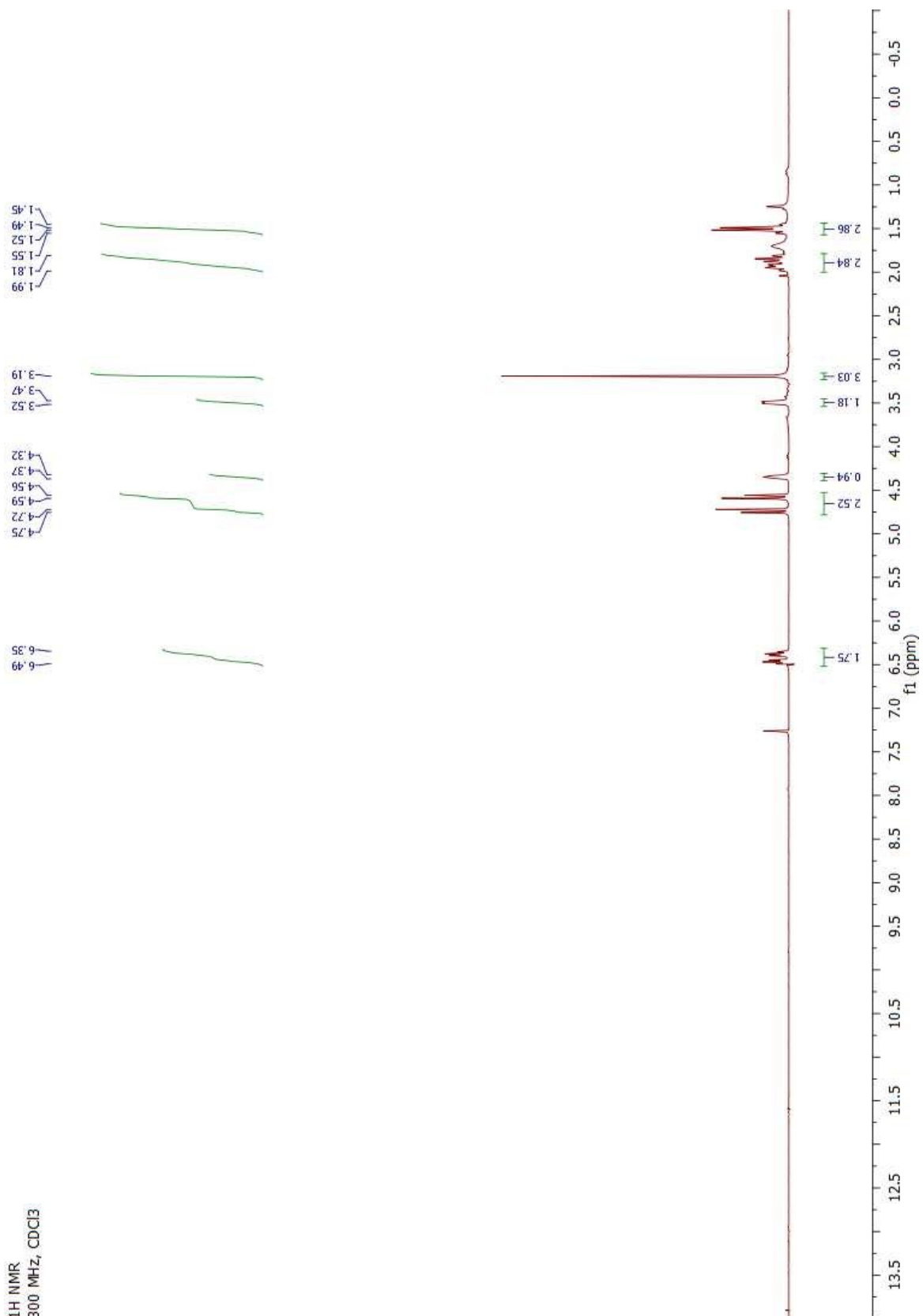
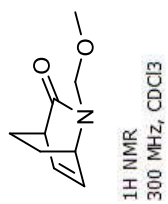
(3a-Allyl-2,3,3a,4,5,6-hexahydrofuro[2,3-*b*]pyridin-2-yl)methanol (2.94)



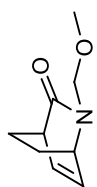
(3a-Allyl-2,3,3a,4,5,6-hexahydrofuro[2,3-*b*]pyridin-2-yl)methanol (2.94)



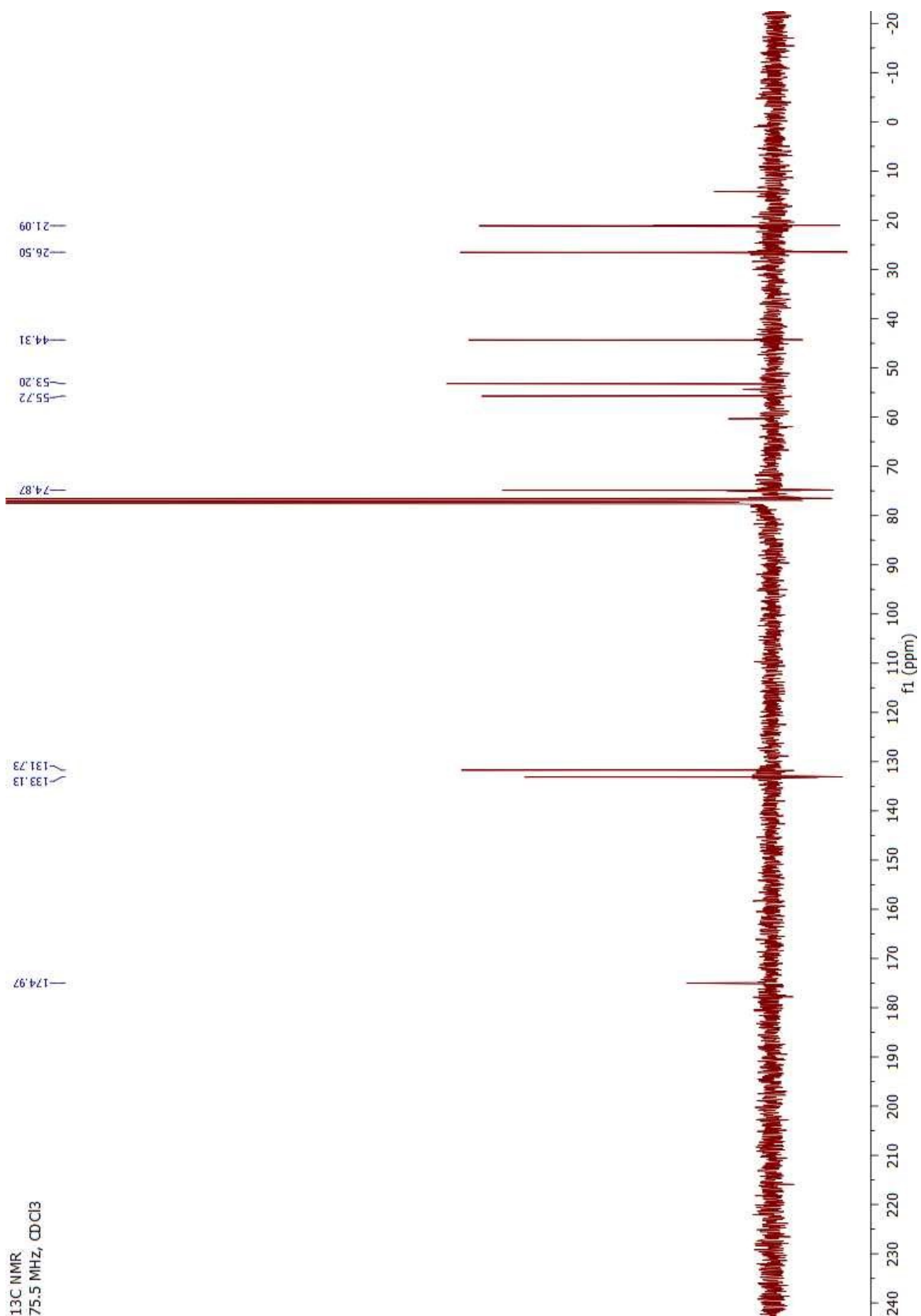
2-(Methoxymethyl)-2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-en-3-one (2.95)



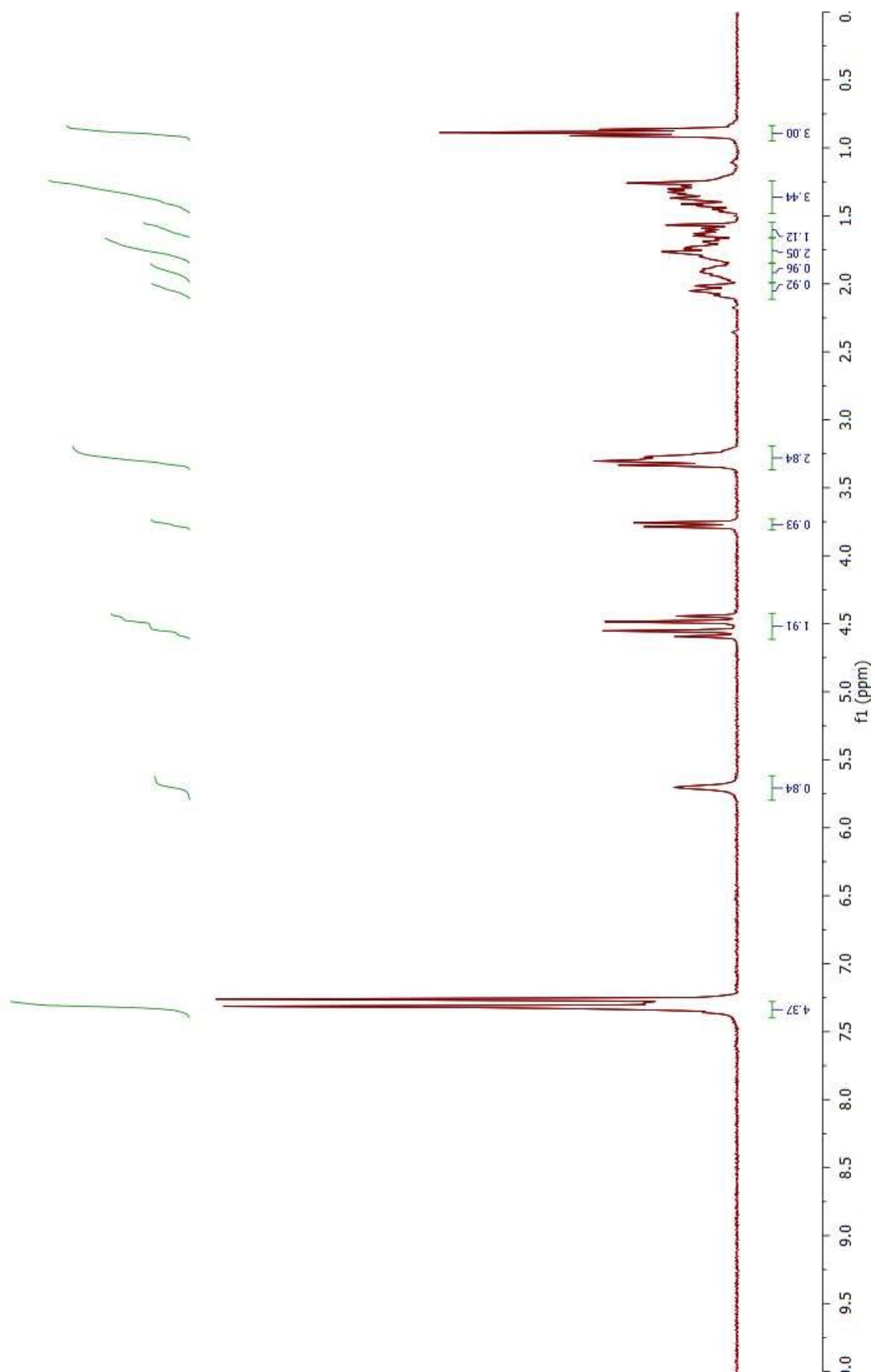
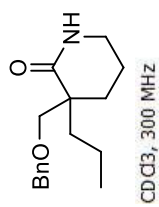
2-(Methoxymethyl)-2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-en-3-one (2.95)



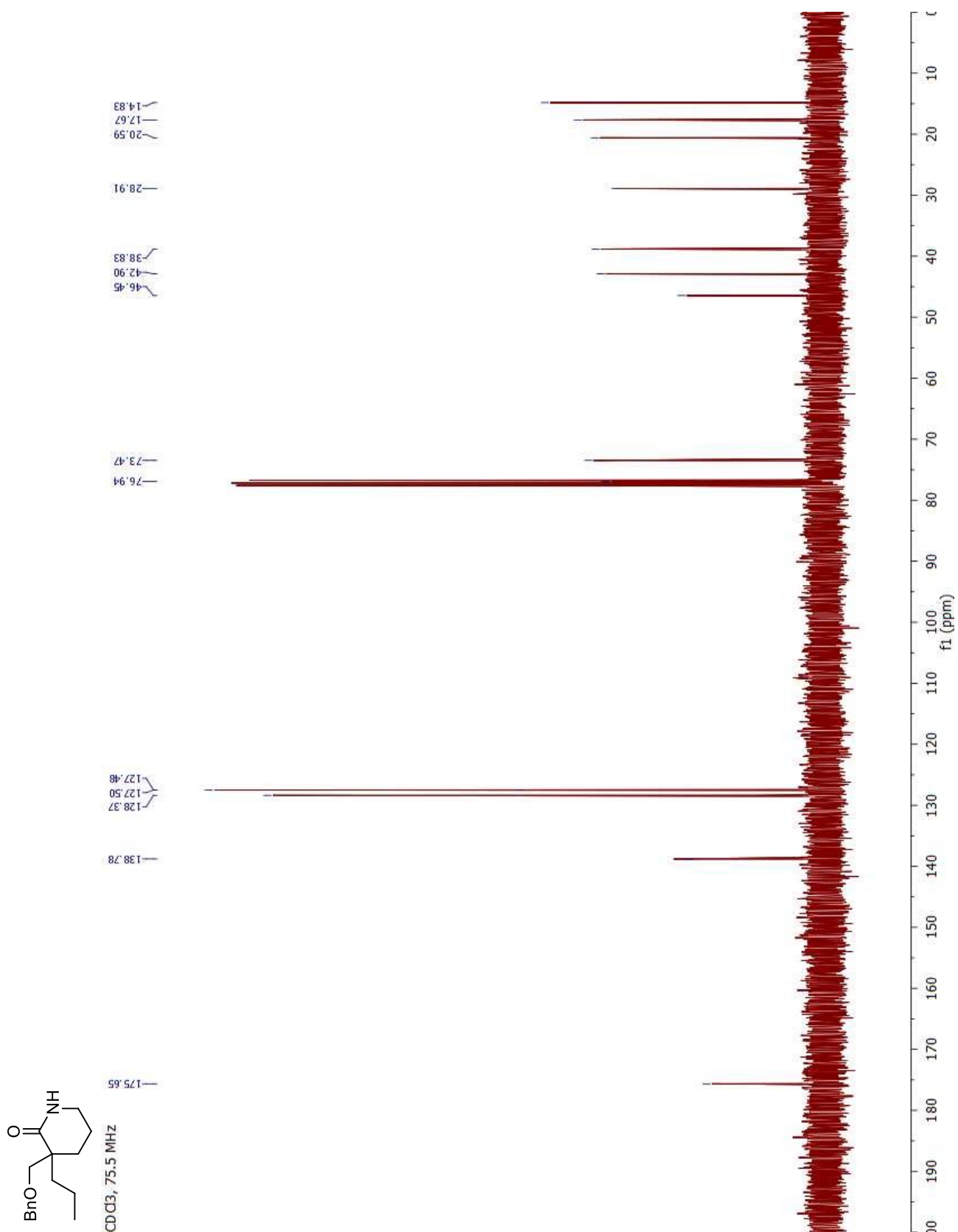
¹³C NMR
75.5 MHz, CDCl₃



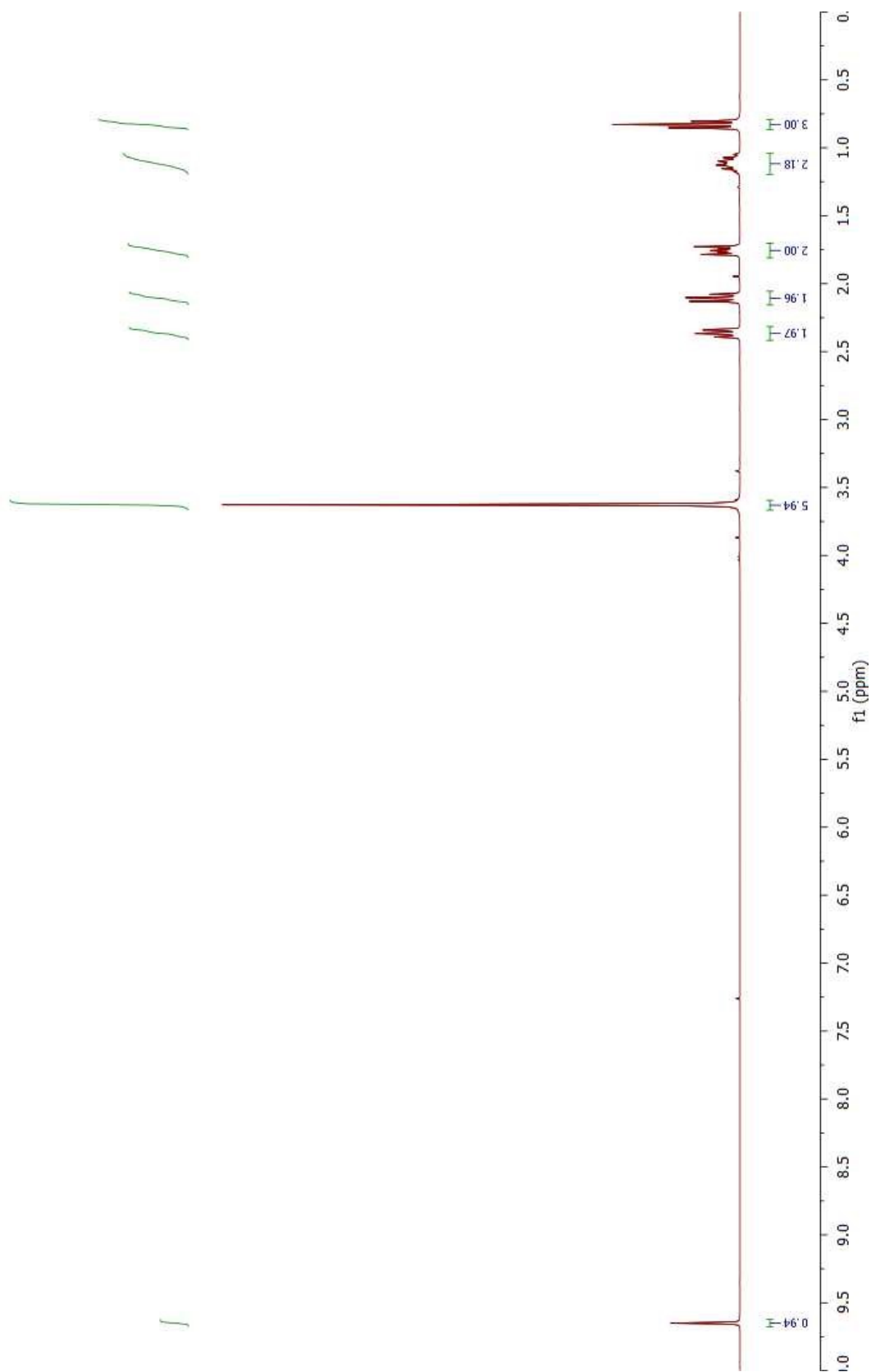
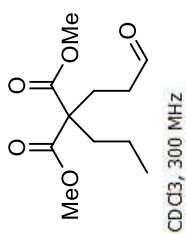
3-(Benzyloxymethyl)-3-propylpiperidin-2-one (2.106)



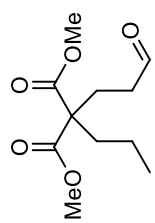
3-(Benzyloxymethyl)-3-propylpiperidin-2-one (2.106)



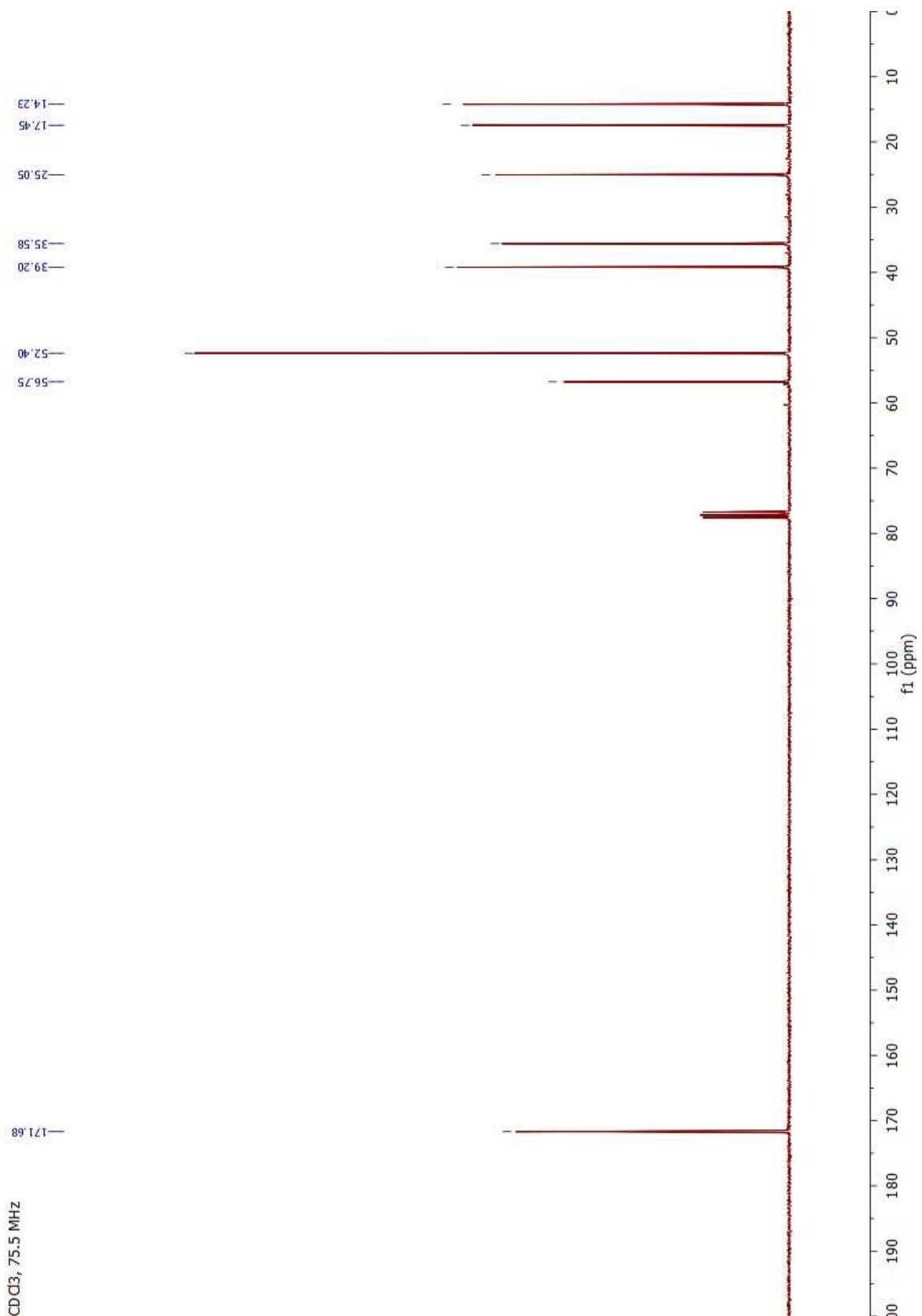
Dimethyl 2-(3-oxopropyl)-2-propylmalonate (2.112)



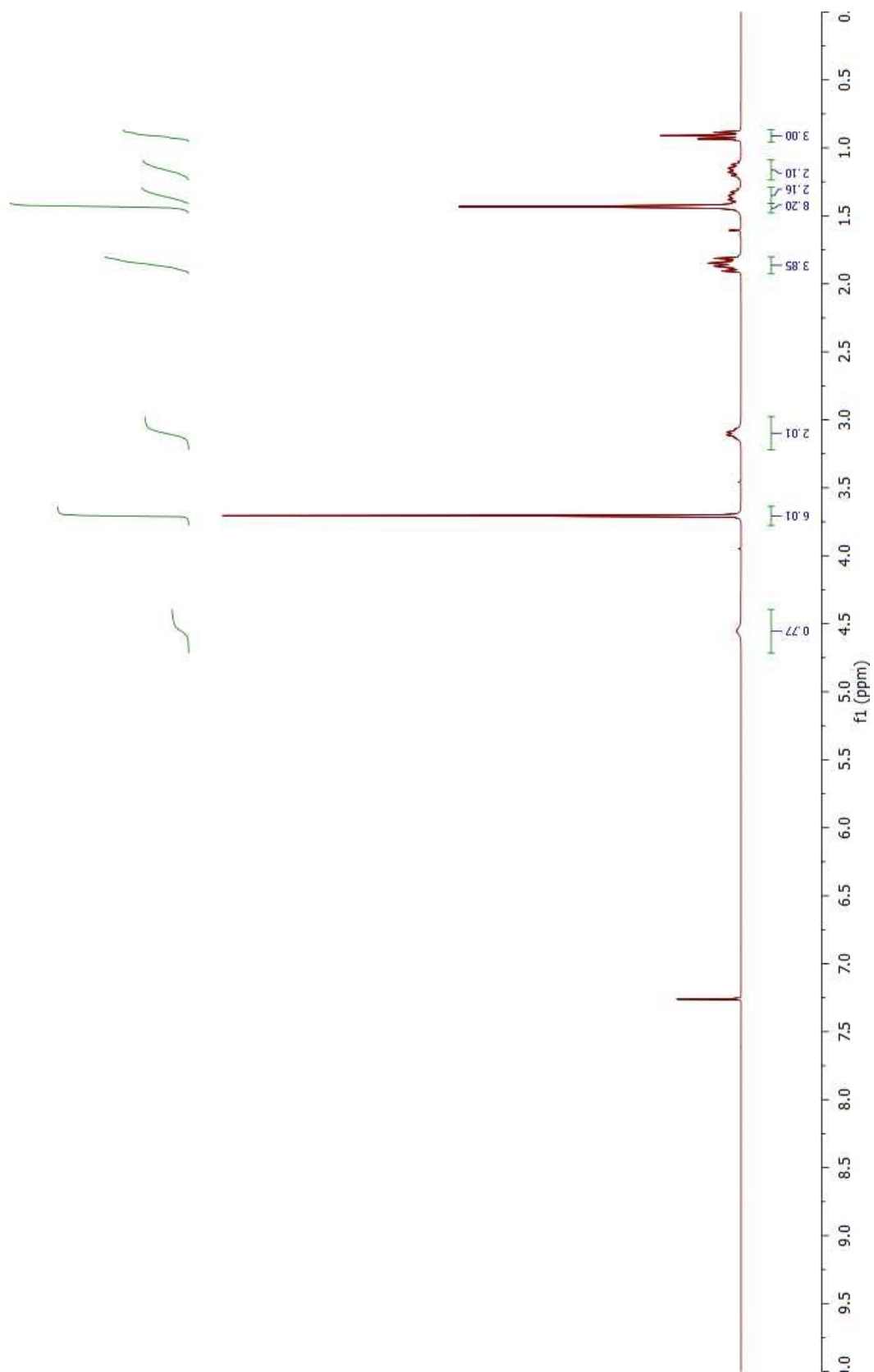
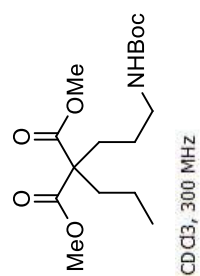
Dimethyl 2-(3-oxopropyl)-2-propylmalonate (2.112)



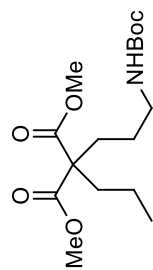
CDCl₃, 75.5 MHz



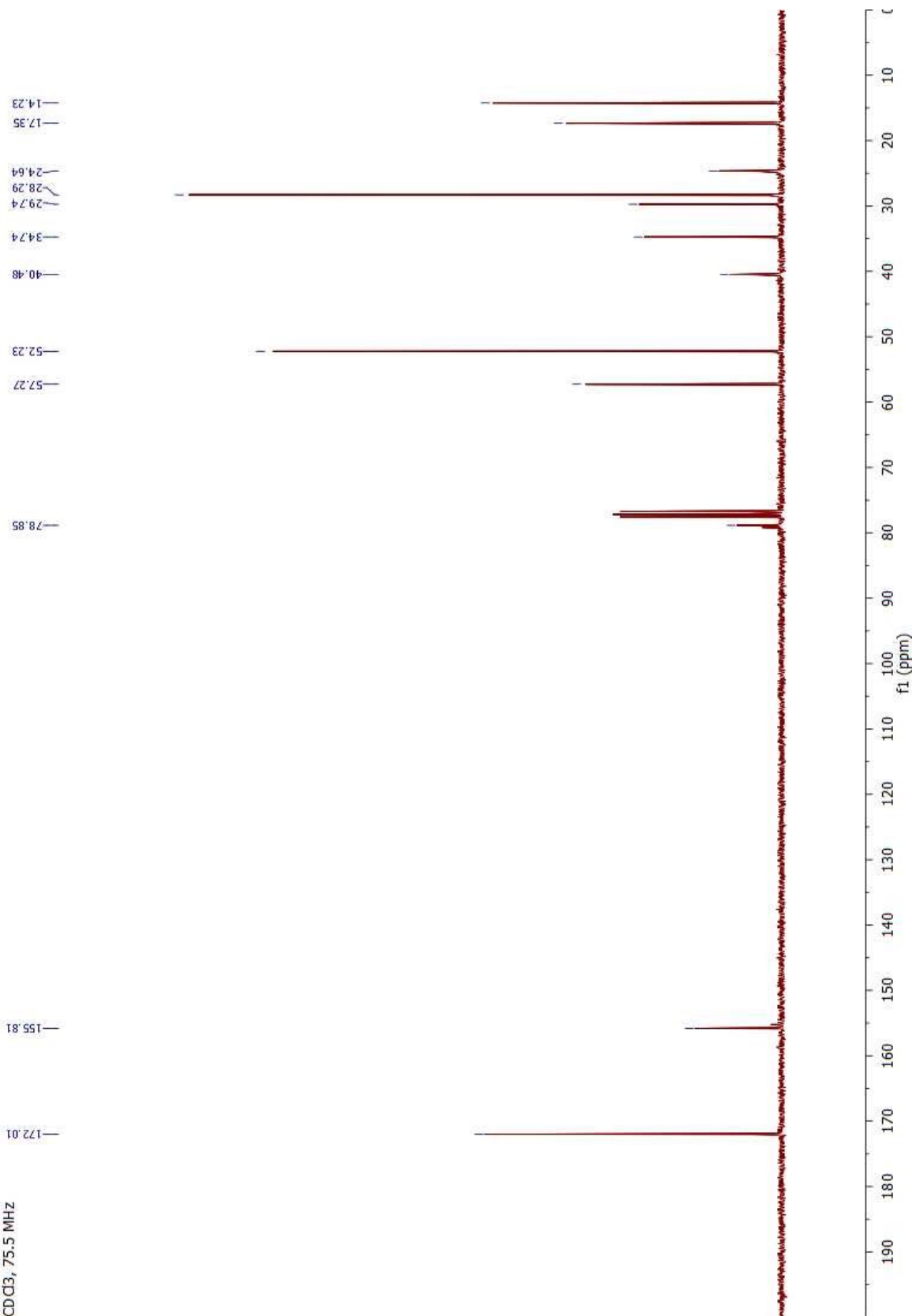
Dimethyl 2-(3-(*t*-butoxycarbonylamino)propyl)-2-propylmalonate (2.113)



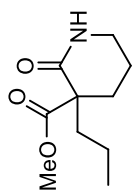
Dimethyl 2-(3-(*t*-butoxycarbonylamino)propyl)-2-propylmalonate (2.113)



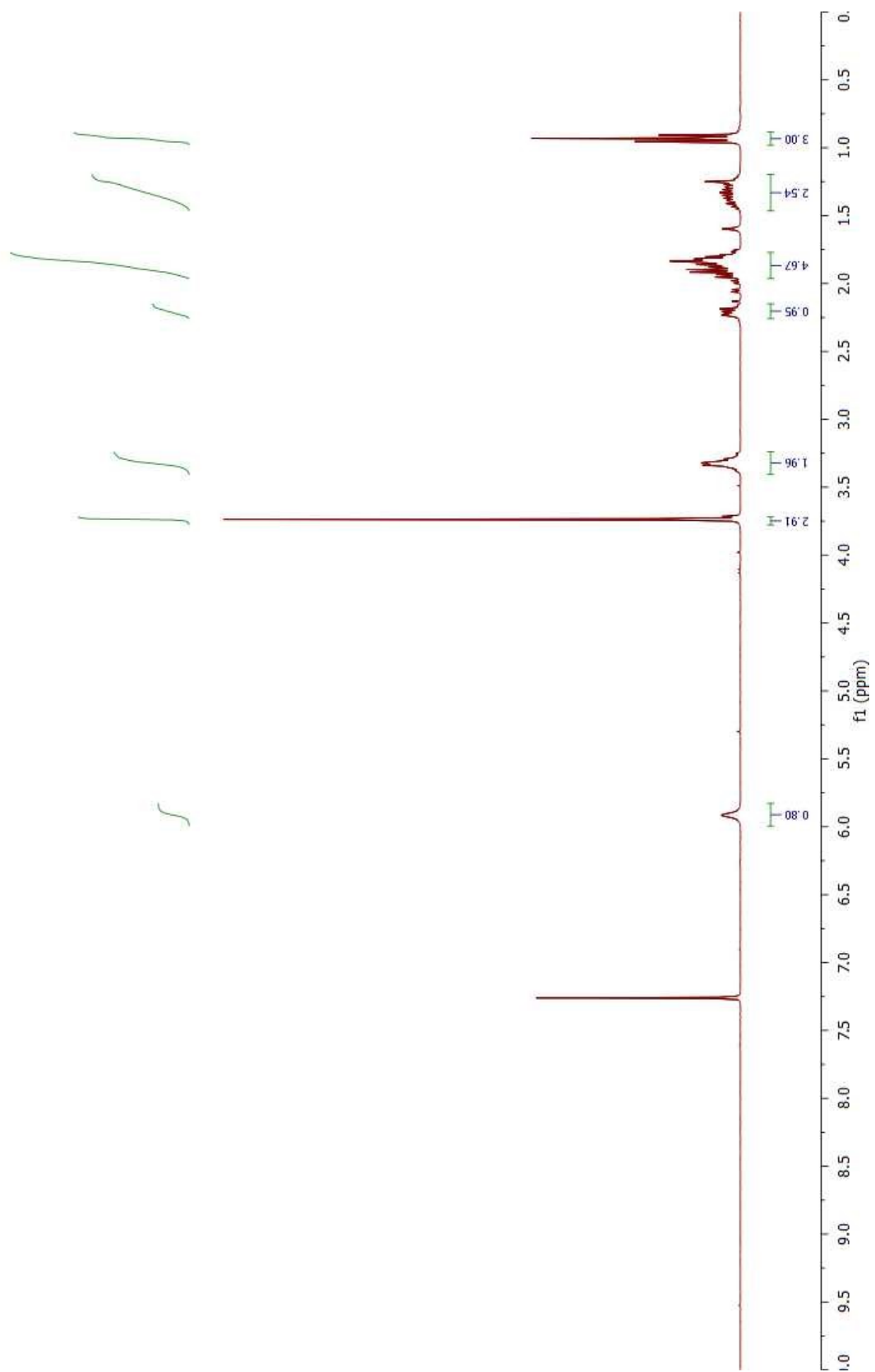
CDCl₃, 75.5 MHz



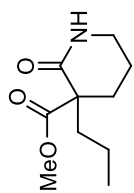
Methyl 2-oxo-3-propylpiperidine-3-carboxylate (2.114)



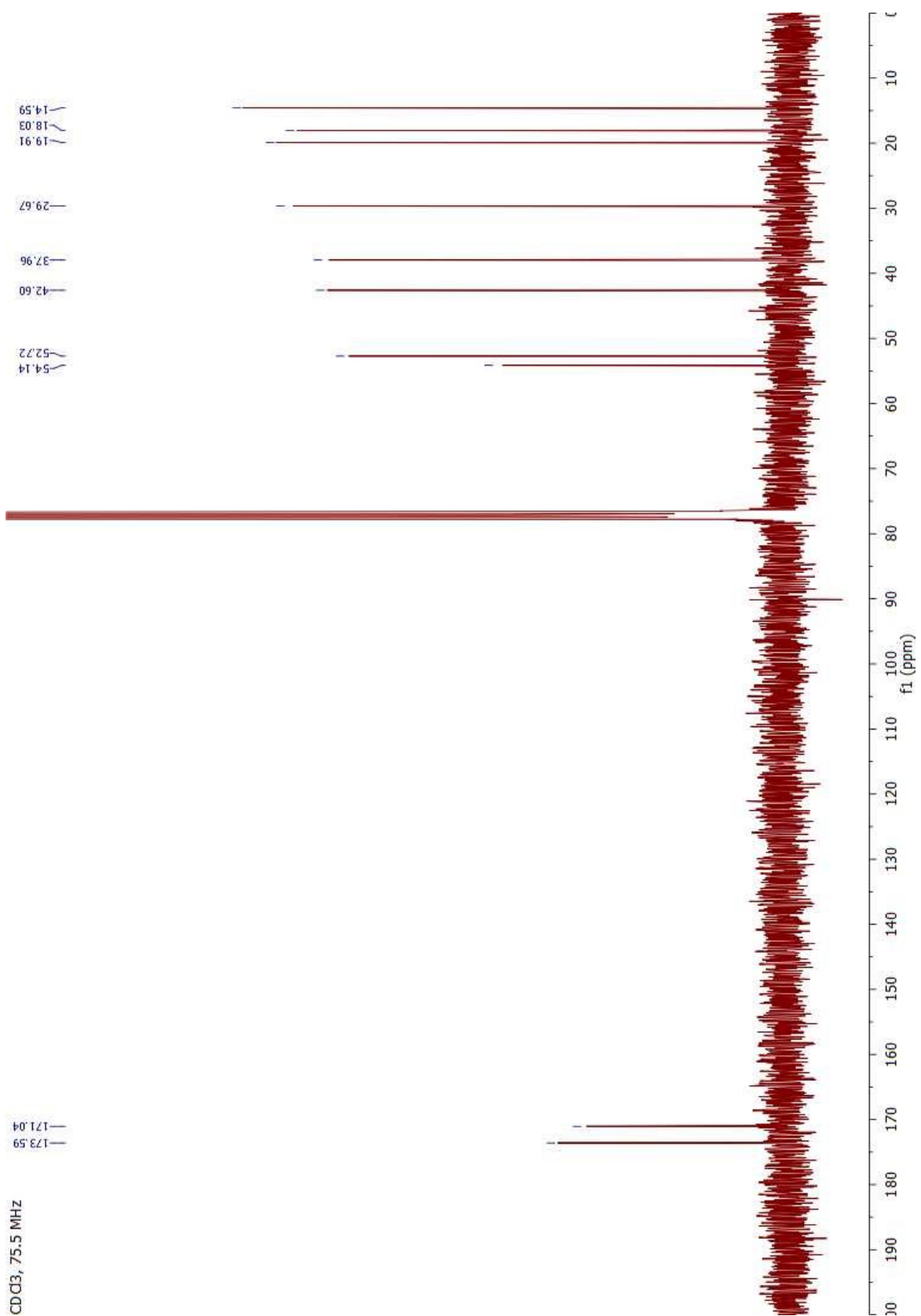
CDCl₃, 300 MHz



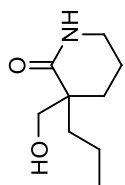
Methyl 2-oxo-3-propylpiperidine-3-carboxylate (2.114)



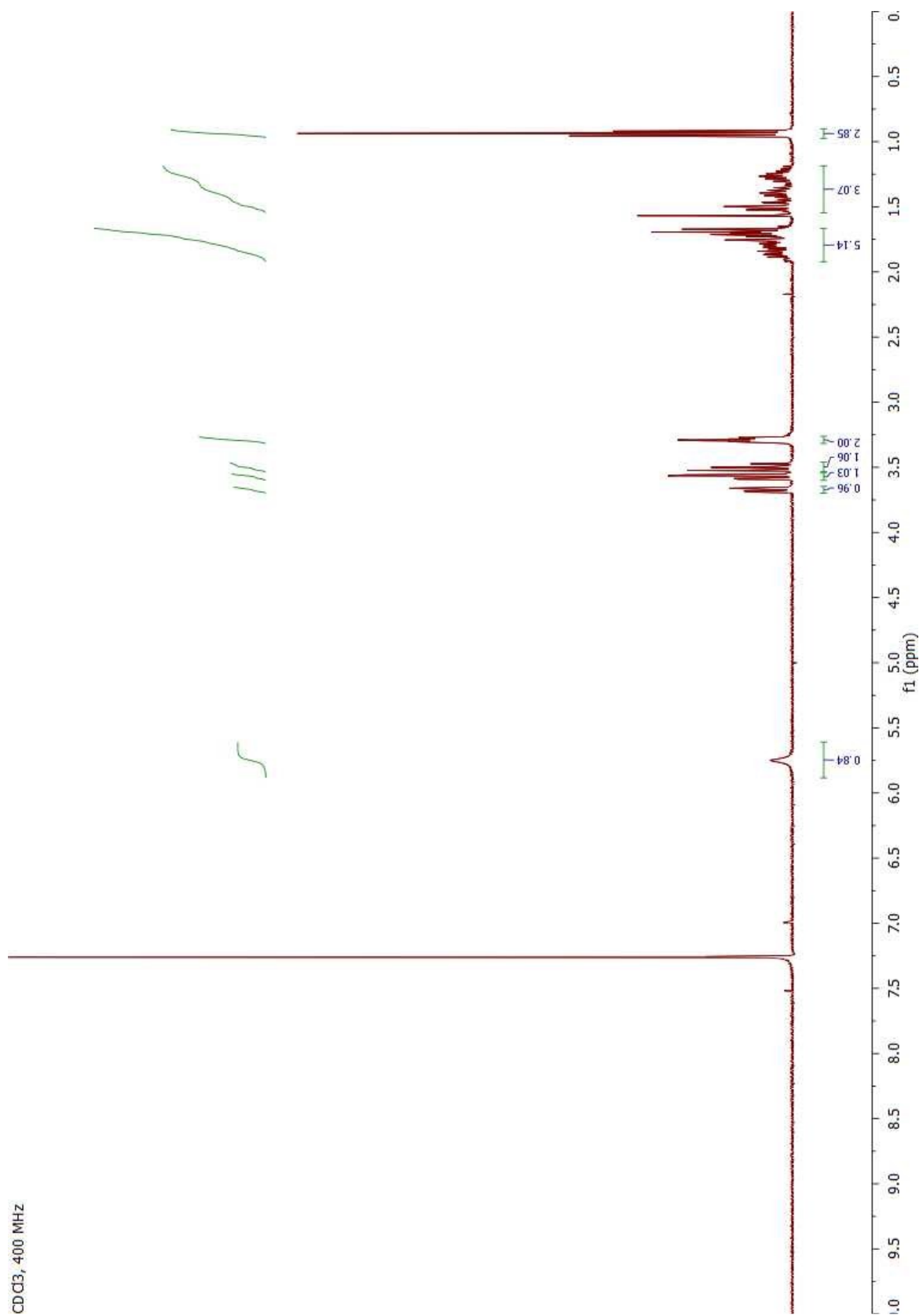
CDCl₃, 75.5 MHz



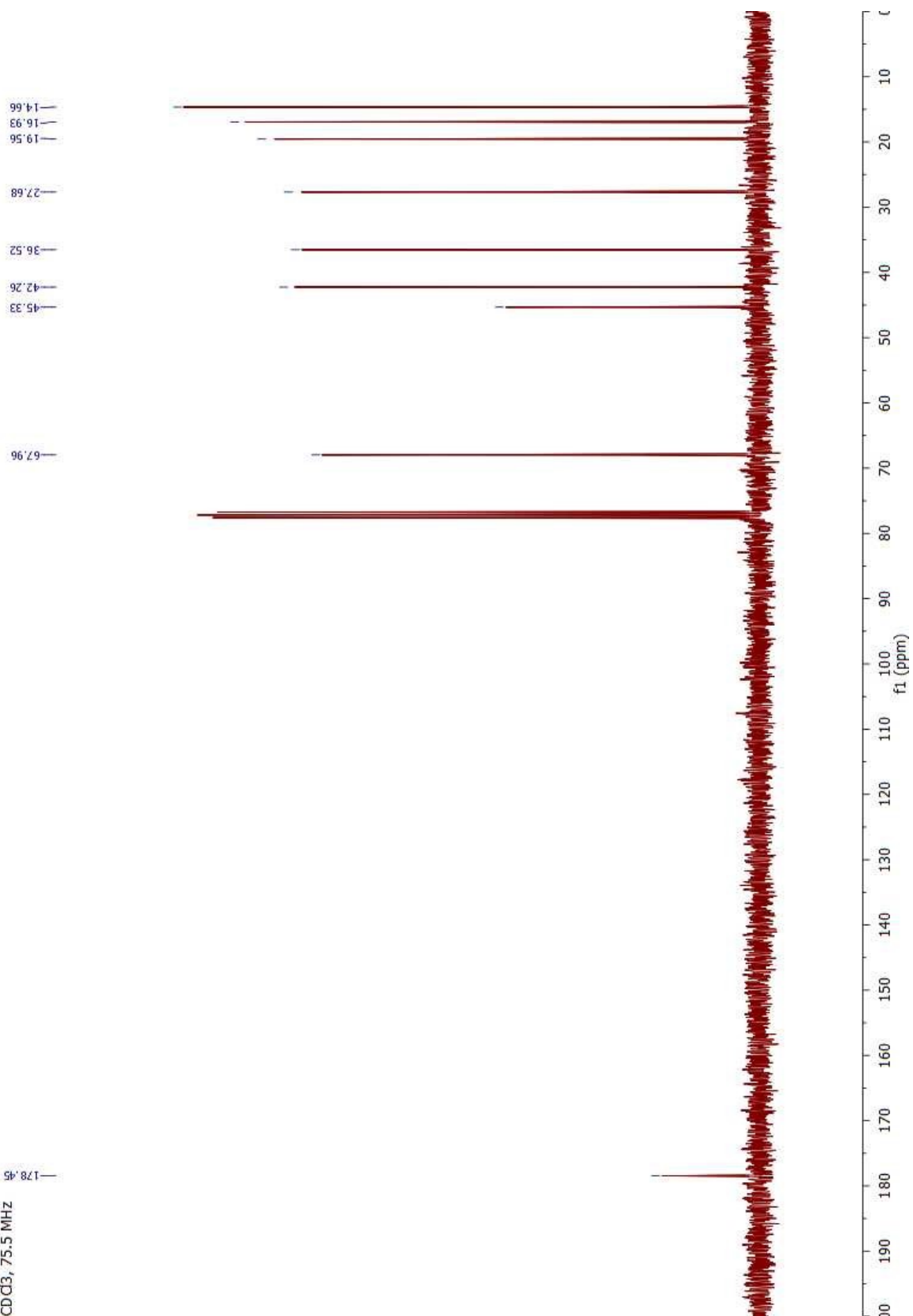
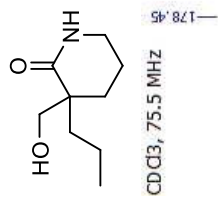
3-(Hydroxymethyl)-3-propylpiperidin-2-one (2.115)



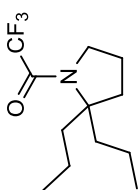
CDCl₃, 400 MHz



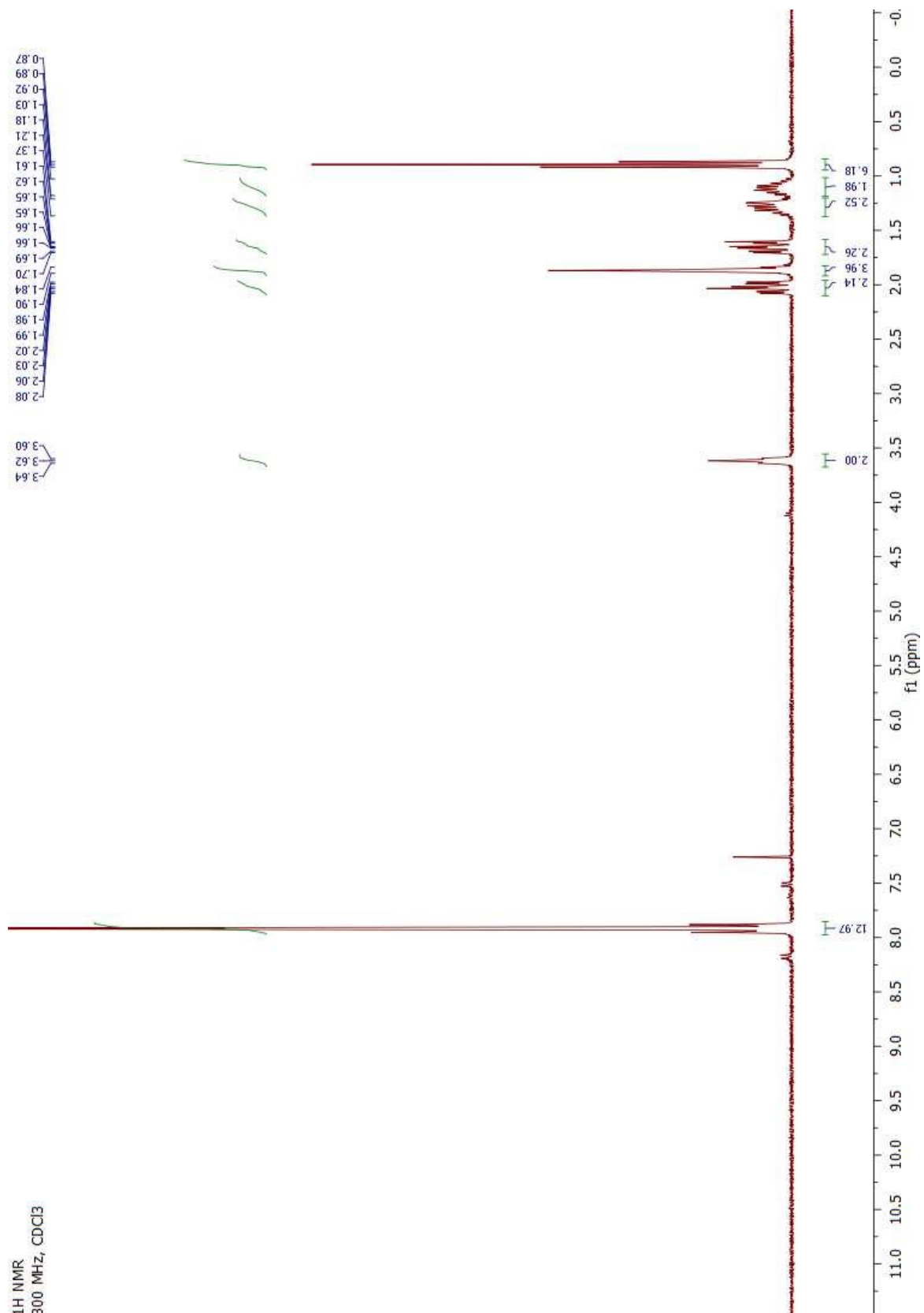
3-(Hydroxymethyl)-3-propylpiperidin-2-one (2.115)



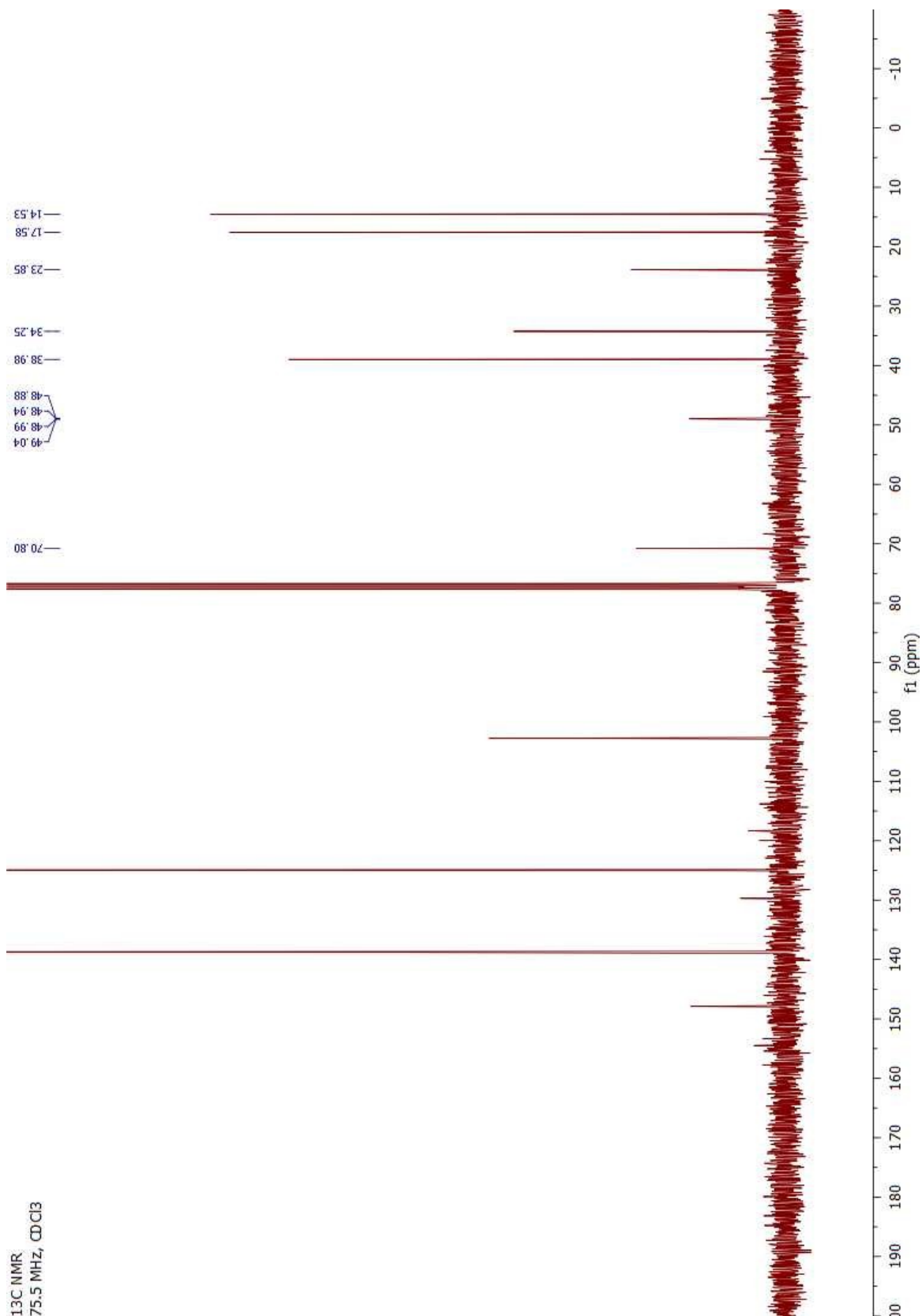
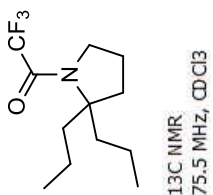
1-(2,2-Dipropylpyrrolidin-1-yl)-2,2,2-trifluoroethanone (2.121)



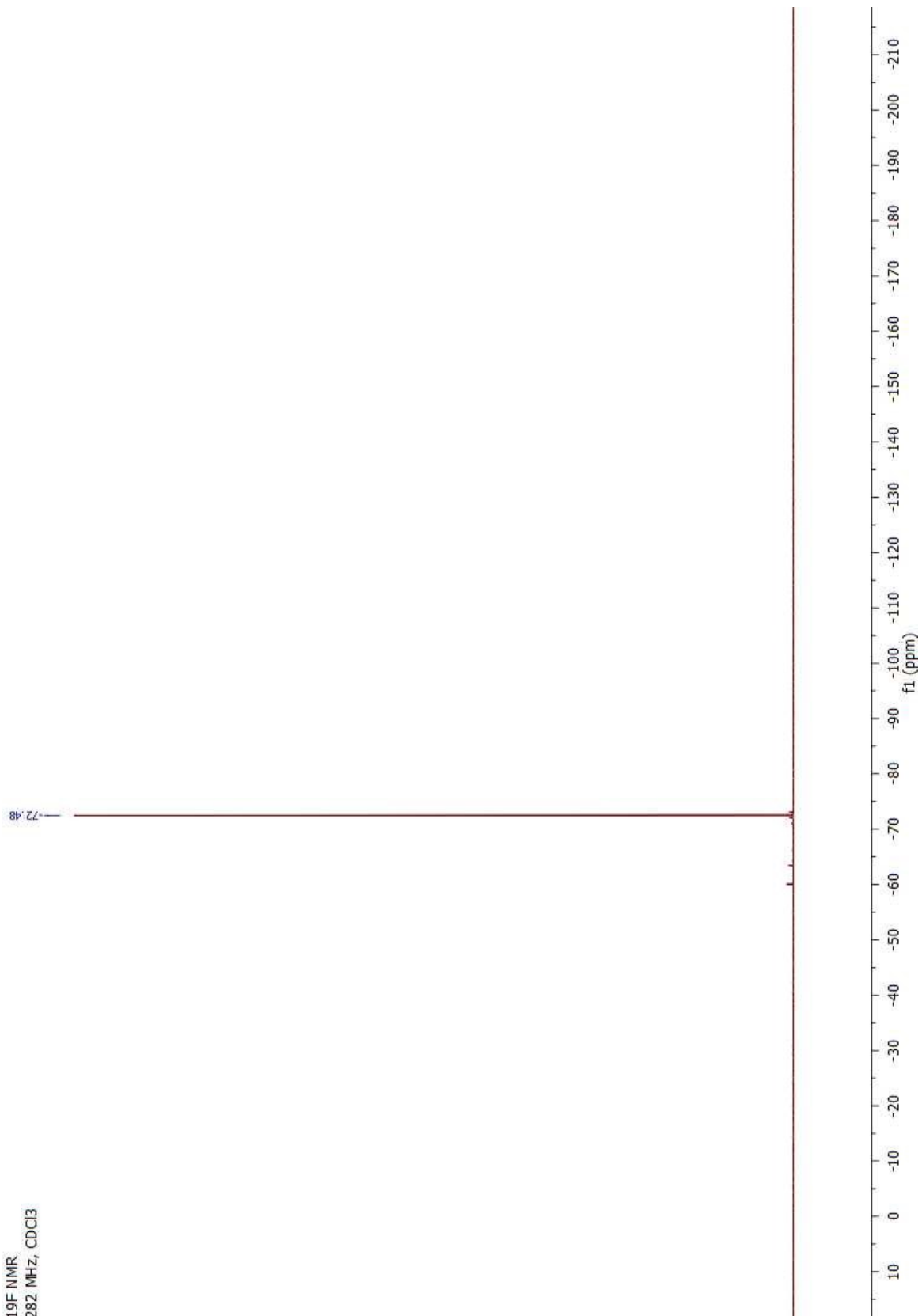
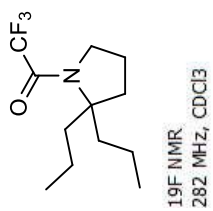
¹H NMR
300 MHz, CDCl₃



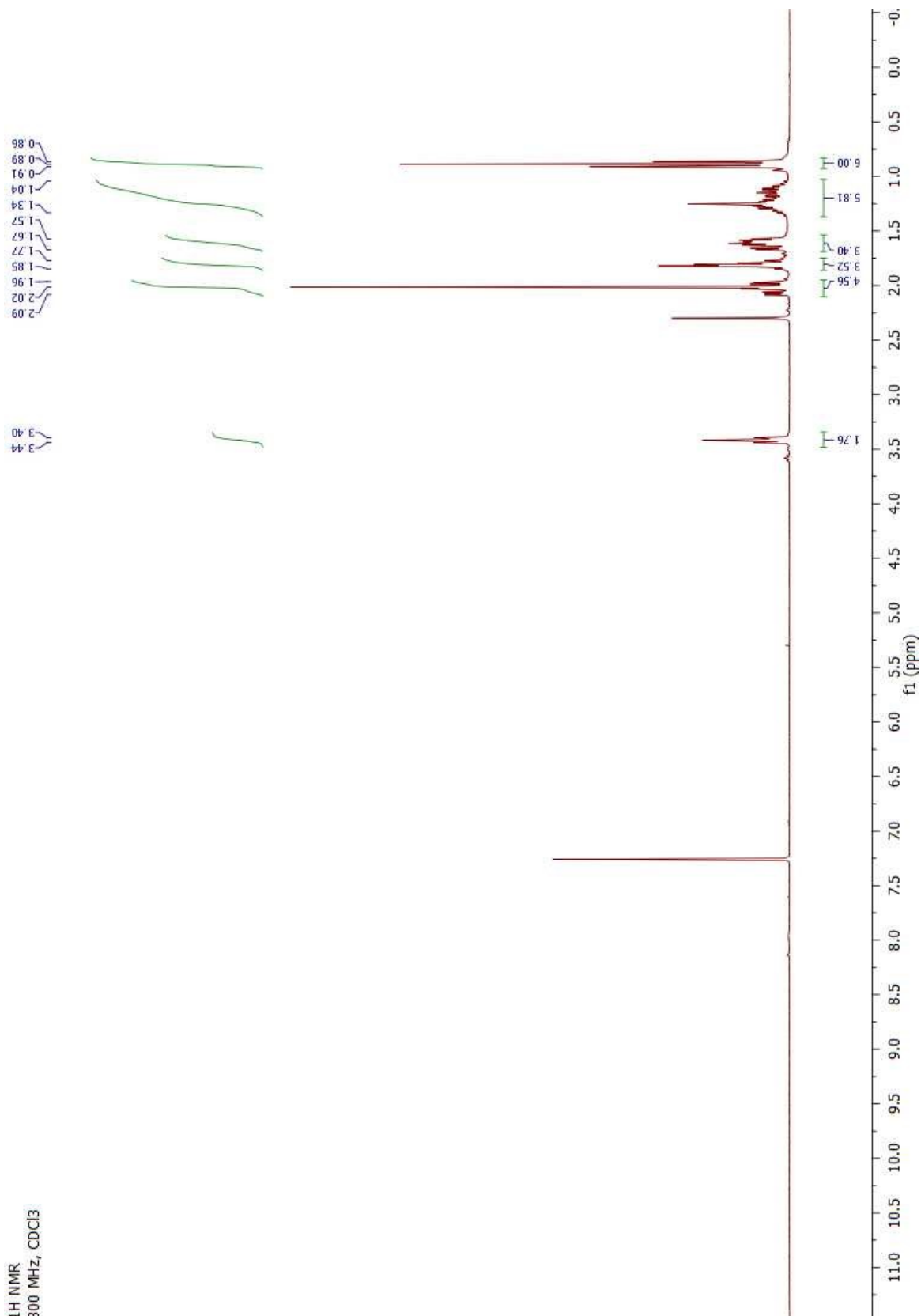
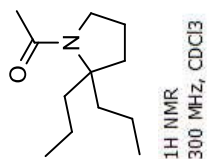
1-(2,2-Dipropylpyrrolidin-1-yl)-2,2,2-trifluoroethanone (2.121)



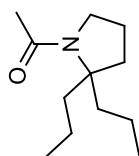
1-(2,2-Dipropylpyrrolidin-1-yl)-2,2,2-trifluoroethanone (2.121)



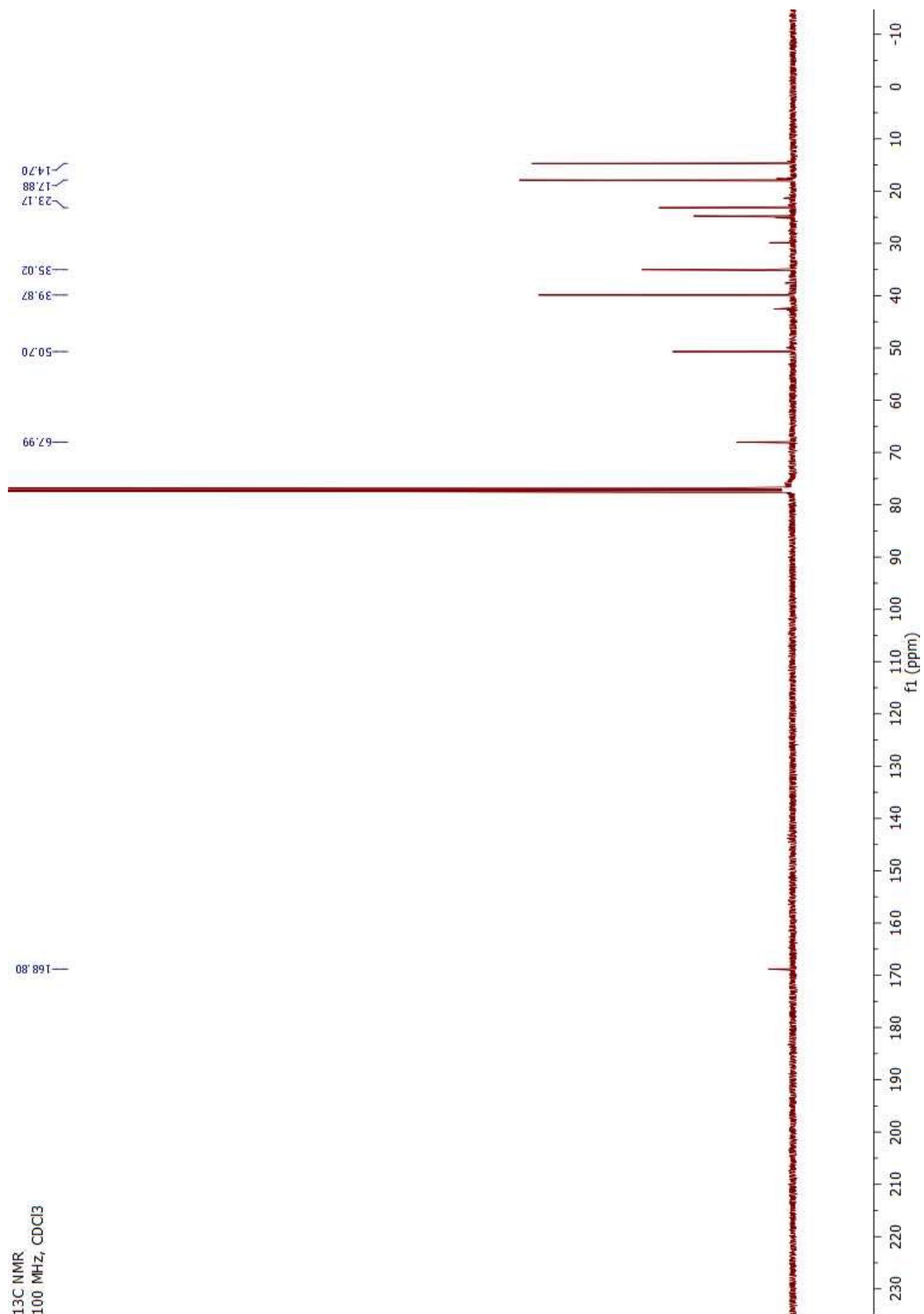
1-(2,2-Dipropylpyrrolidin-1-yl)ethanone (2.122)



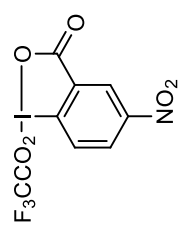
1-(2,2-Dipropylpyrrolidin-1-yl)ethanone (2.122)



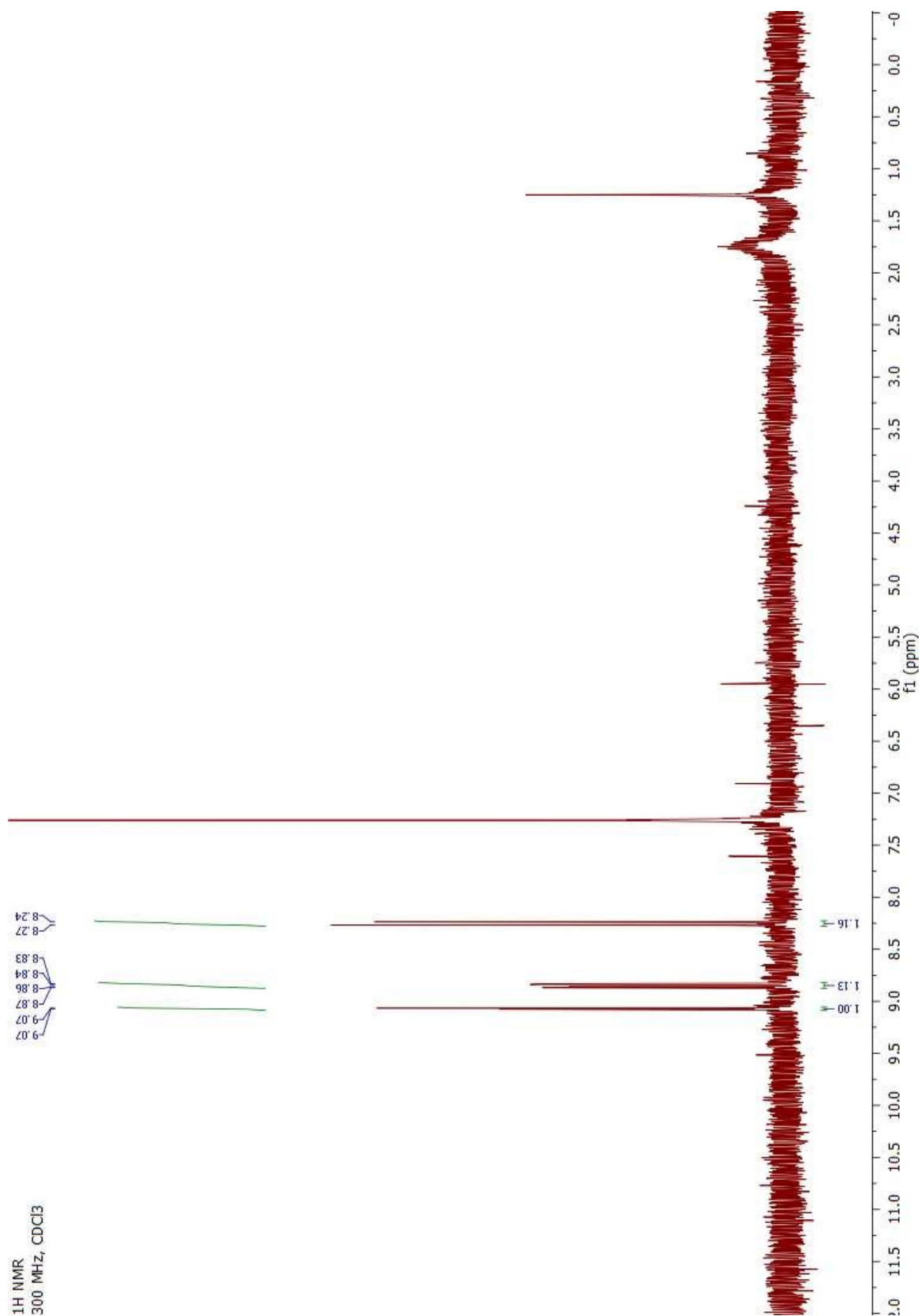
¹³C NMR
100 MHz, CDCl₃



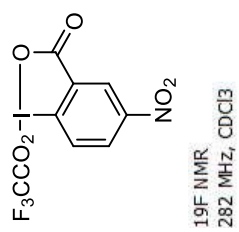
1-Trifluoroacetoxy-5-nitro-1,2-benziodoxole-3(1*H*)-one (2.124)



¹H NMR
300 MHz, CDCl₃

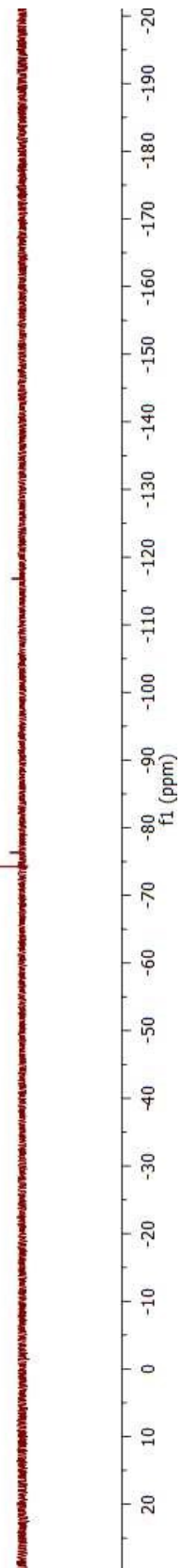


1-Trifluoroacetoxy-5-nitro-1,2-benziodoxole-3(1*H*)-one (2.124)

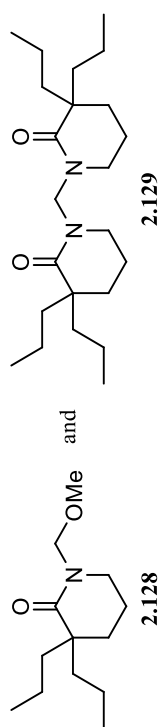


^{19}F NMR
 282 MHz, CDCl_3

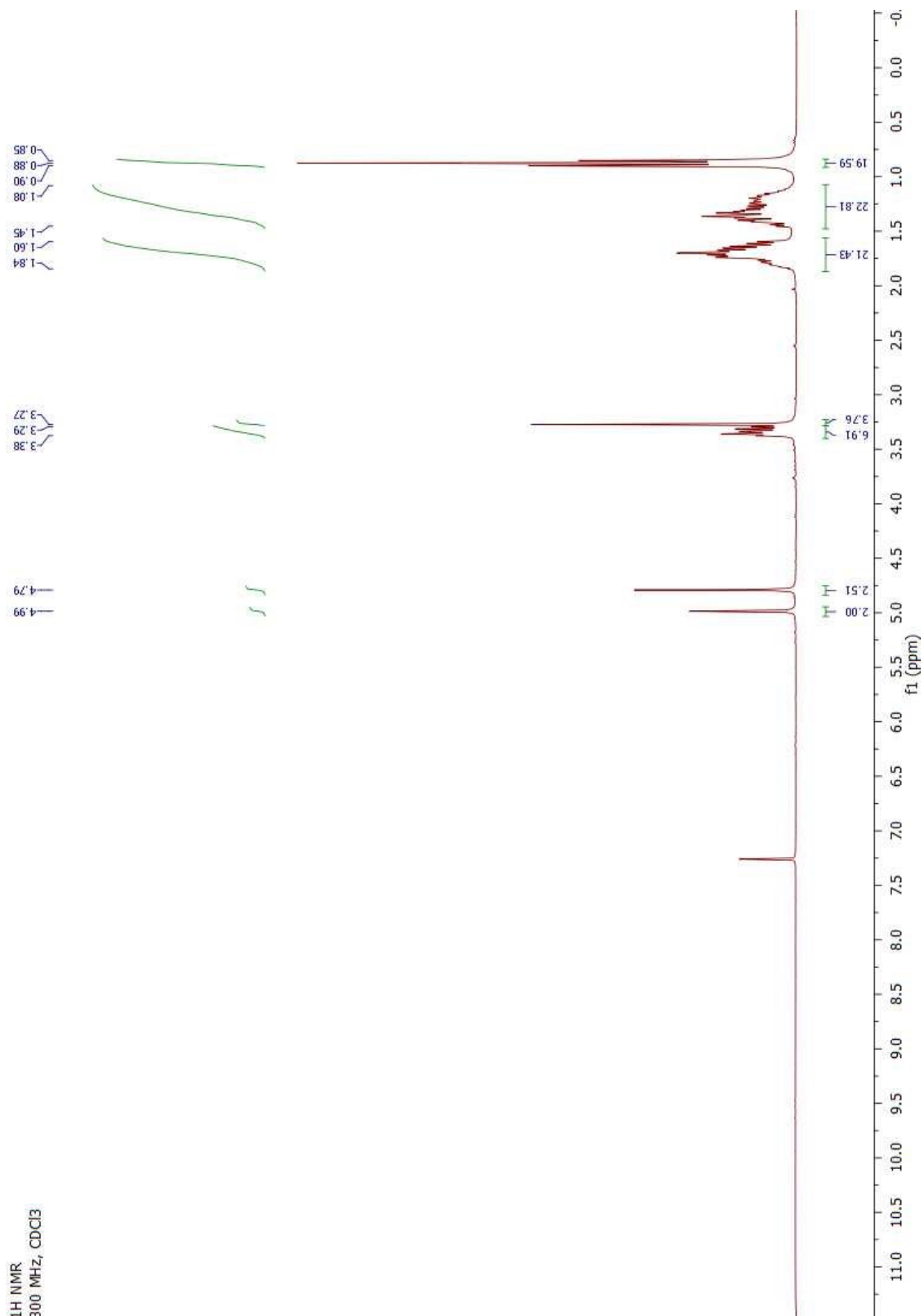
-74.30



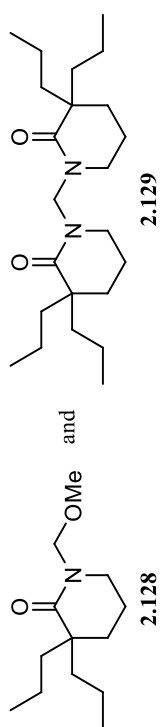
1-(Methoxymethyl)-3,3-dipropylpiperidin-2-one (2.128) and 1,1'-methylenebis(3,3-dipropylpiperidin-2-one) (2.129)



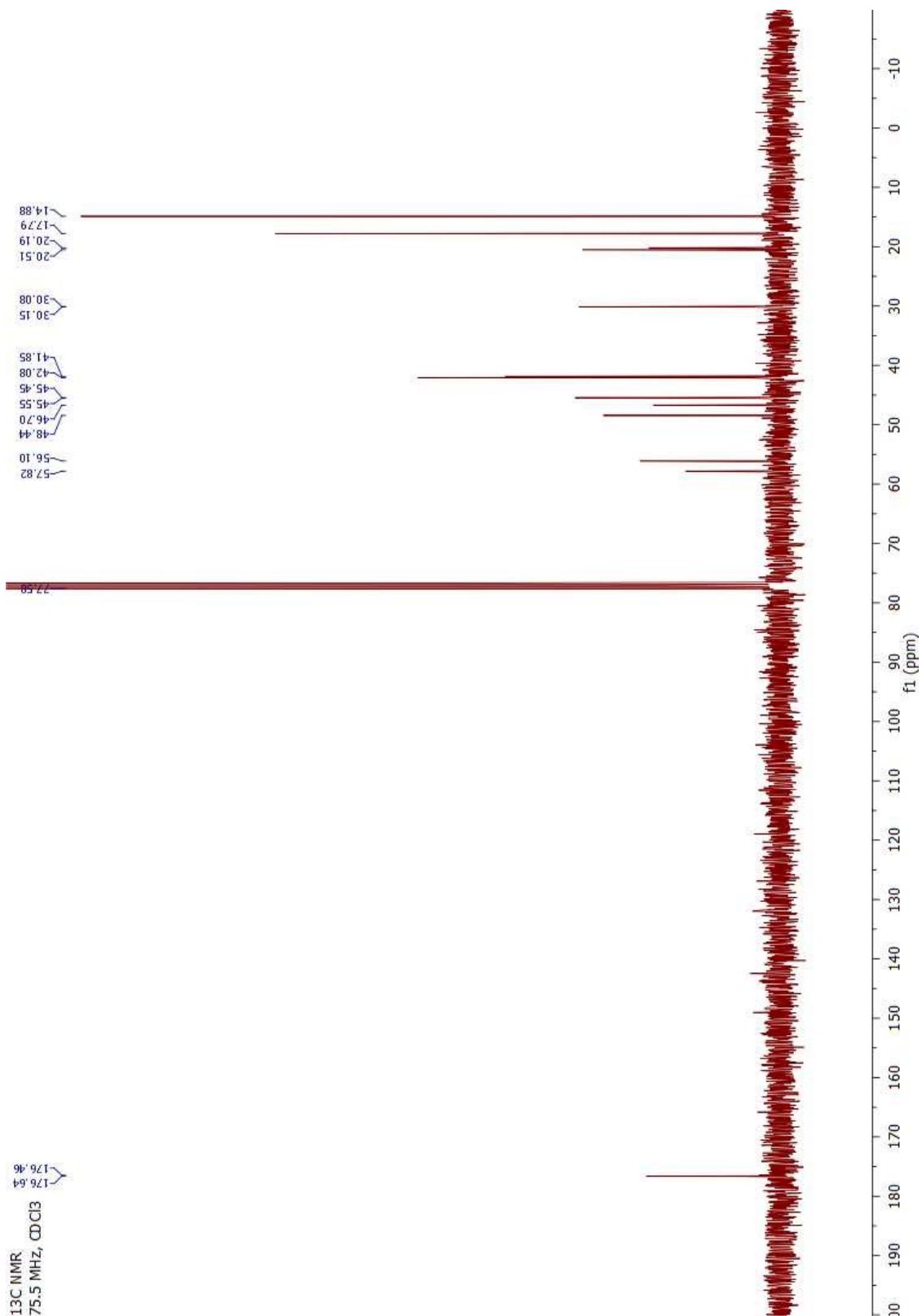
¹H NMR
300 MHz, CDCl₃



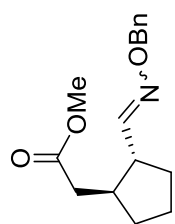
1-(Methoxymethyl)-3,3-dipropylpiperidin-2-one (2.128) and 1,1'-methylenebis(3,3-dipropylpiperidin-2-one) (2.129)



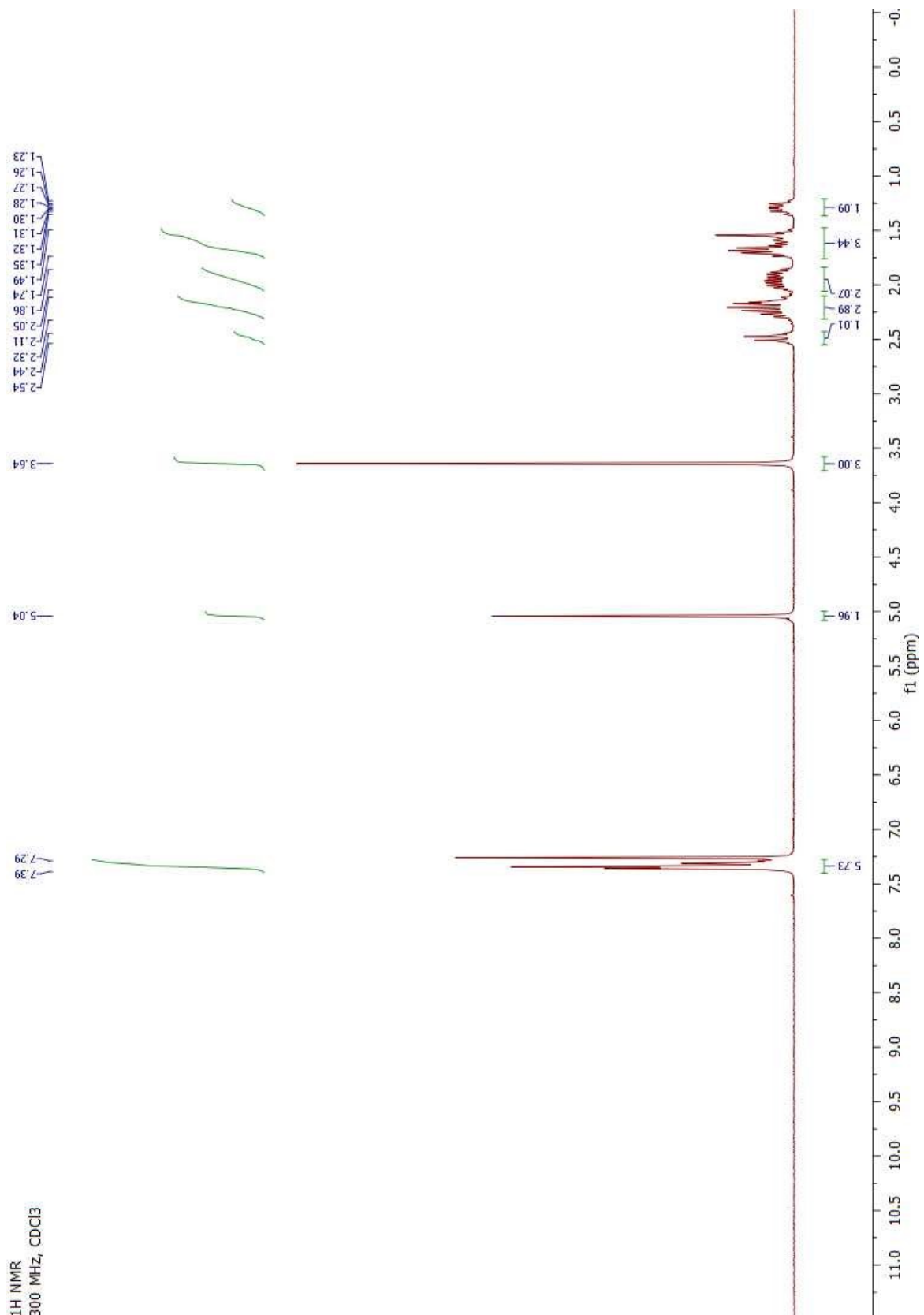
¹³C NMR
 75.5 MHz, CDCl₃
 176.64
 176.46



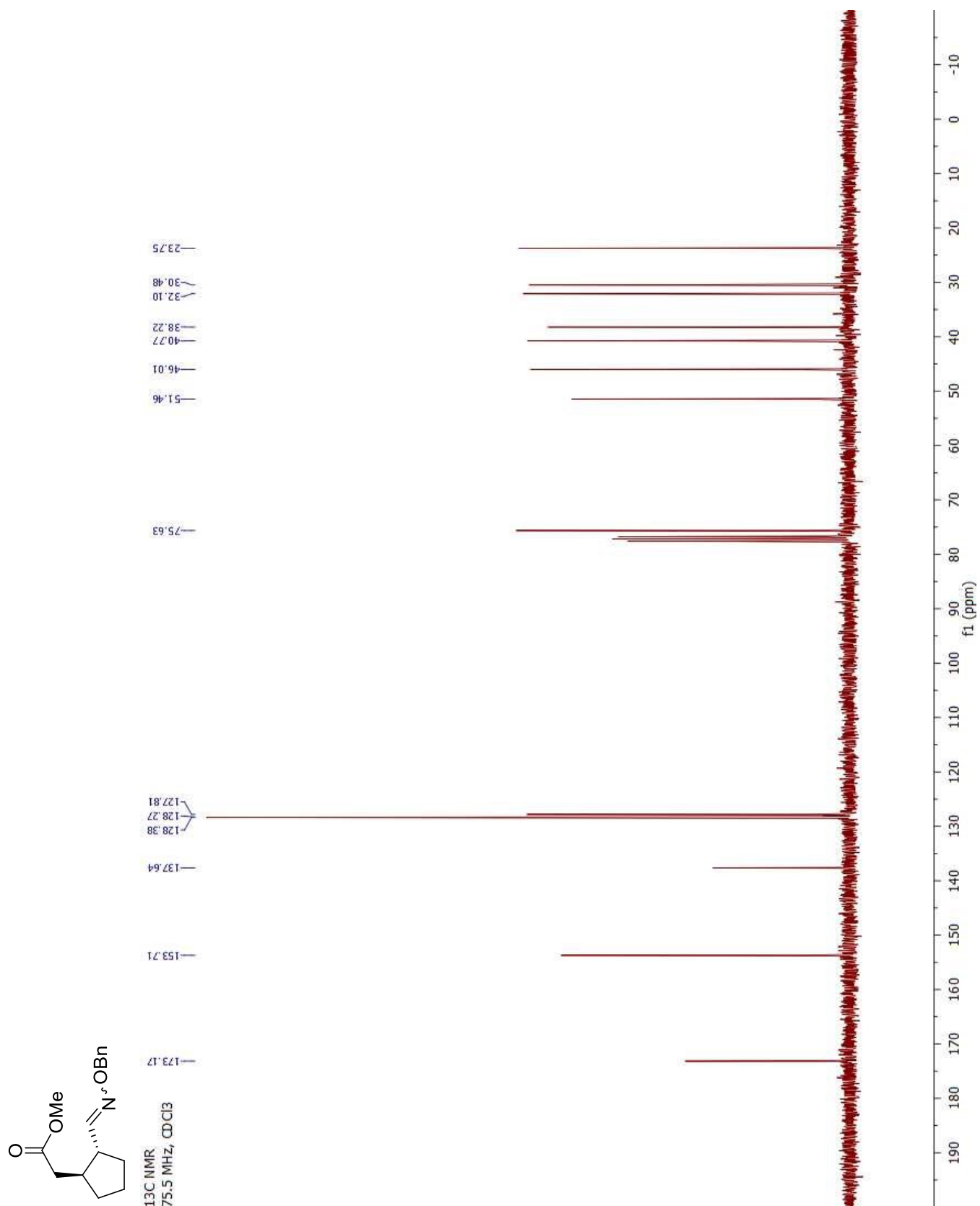
Methyl 2-(*rac*-(1*S*,2*R*)-2-((benzyloxyimino)methyl)cyclopentyl)acetate (3.87)



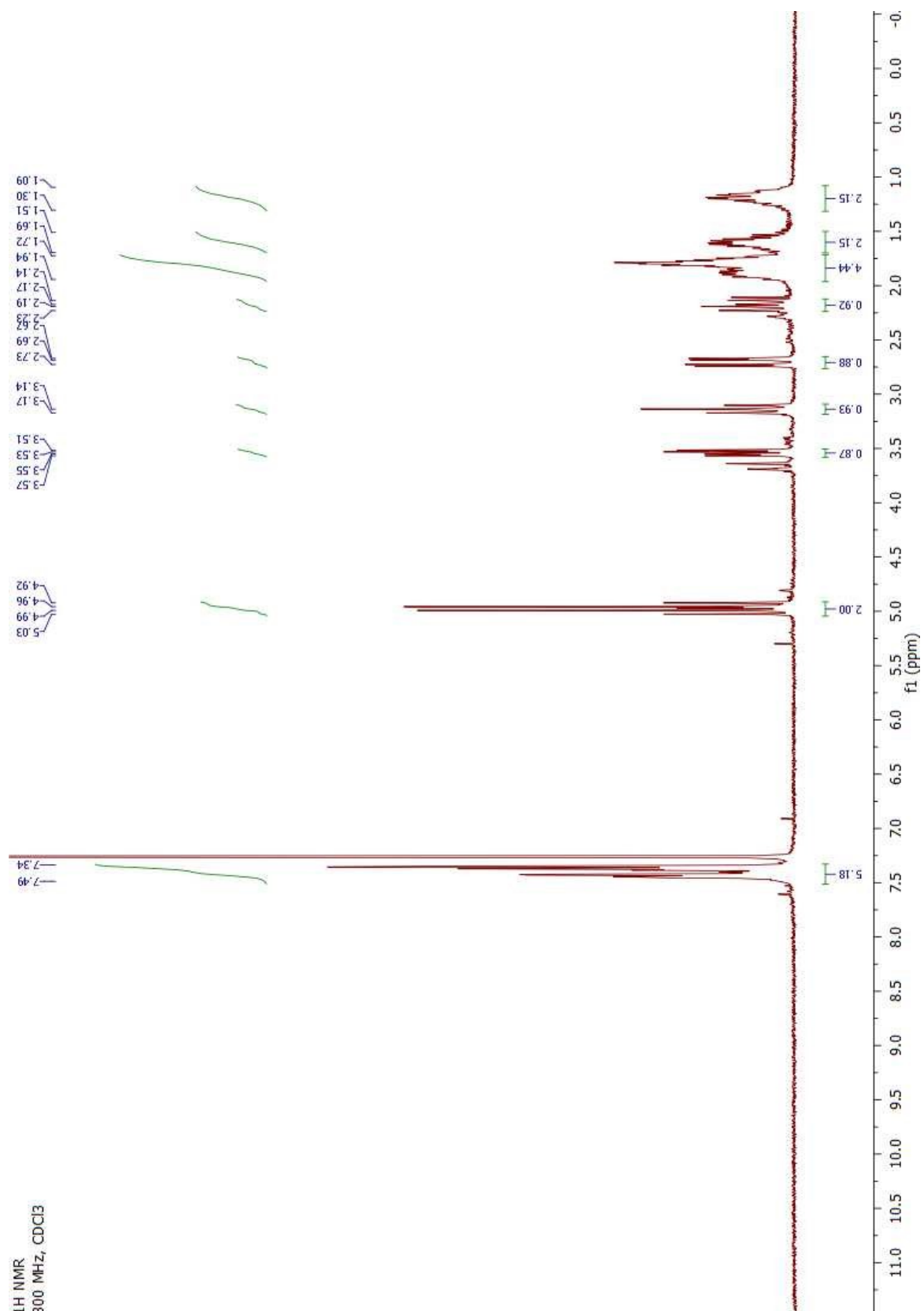
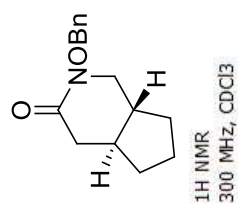
¹H NMR
300 MHz, CDCl₃



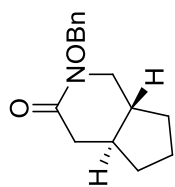
Methyl 2-(*rac*-(1*S*,2*R*)-2-((benzyloxyimino)methyl)cyclopentyl)acetate (3.87)



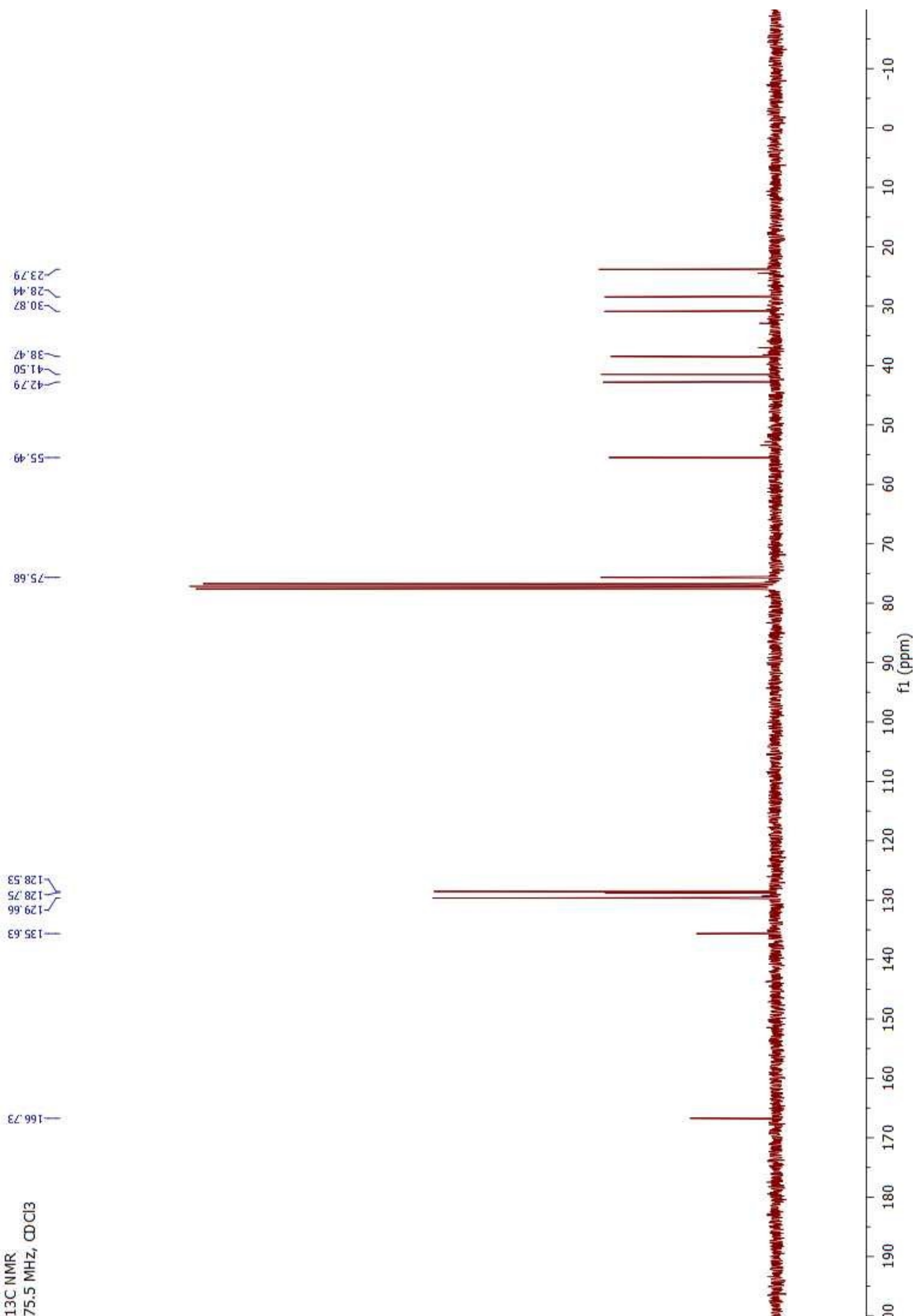
rac-(4a*S*,7a*R*)-2-(Benzyloxy)tetrahydrocyclopenta[*c*]pyridin-3-one (3.86)



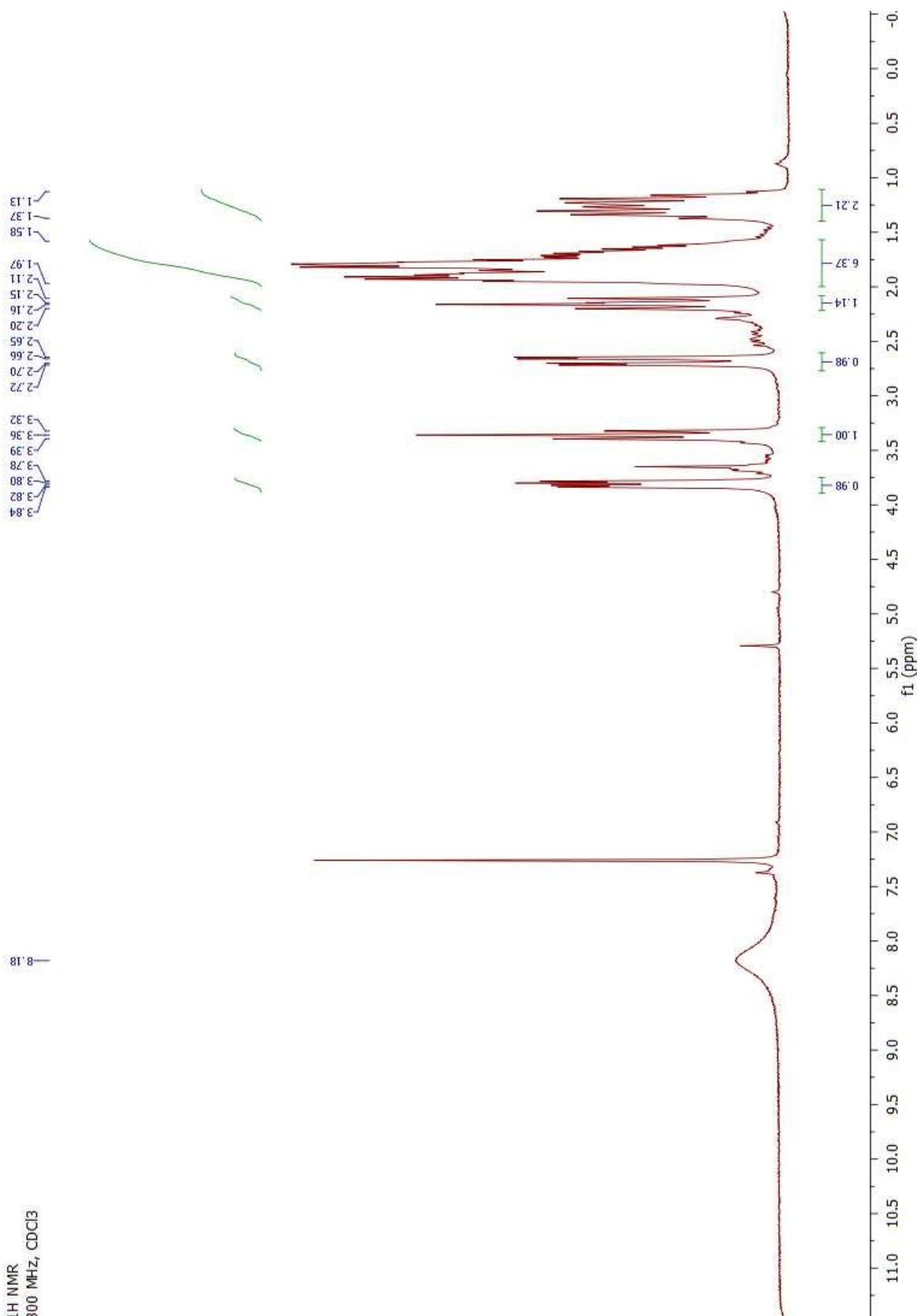
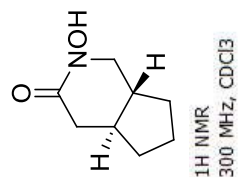
rac-(4a*S*,7a*R*)-2-(Benzyloxy)tetrahydrocyclopenta[*c*]pyridin-3-one (3.86)



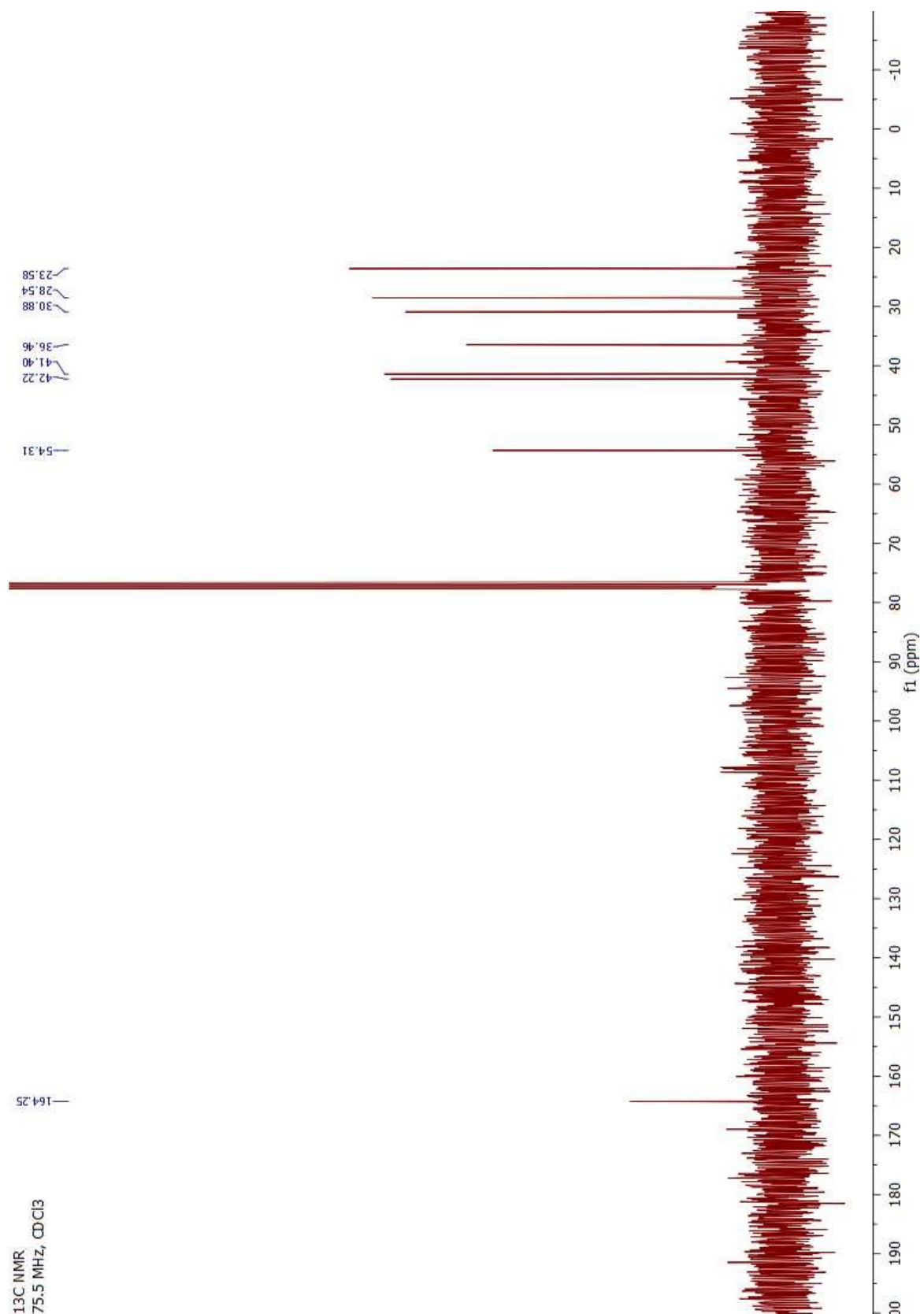
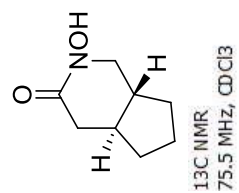
¹³C NMR
75.5 MHz, CDCl₃



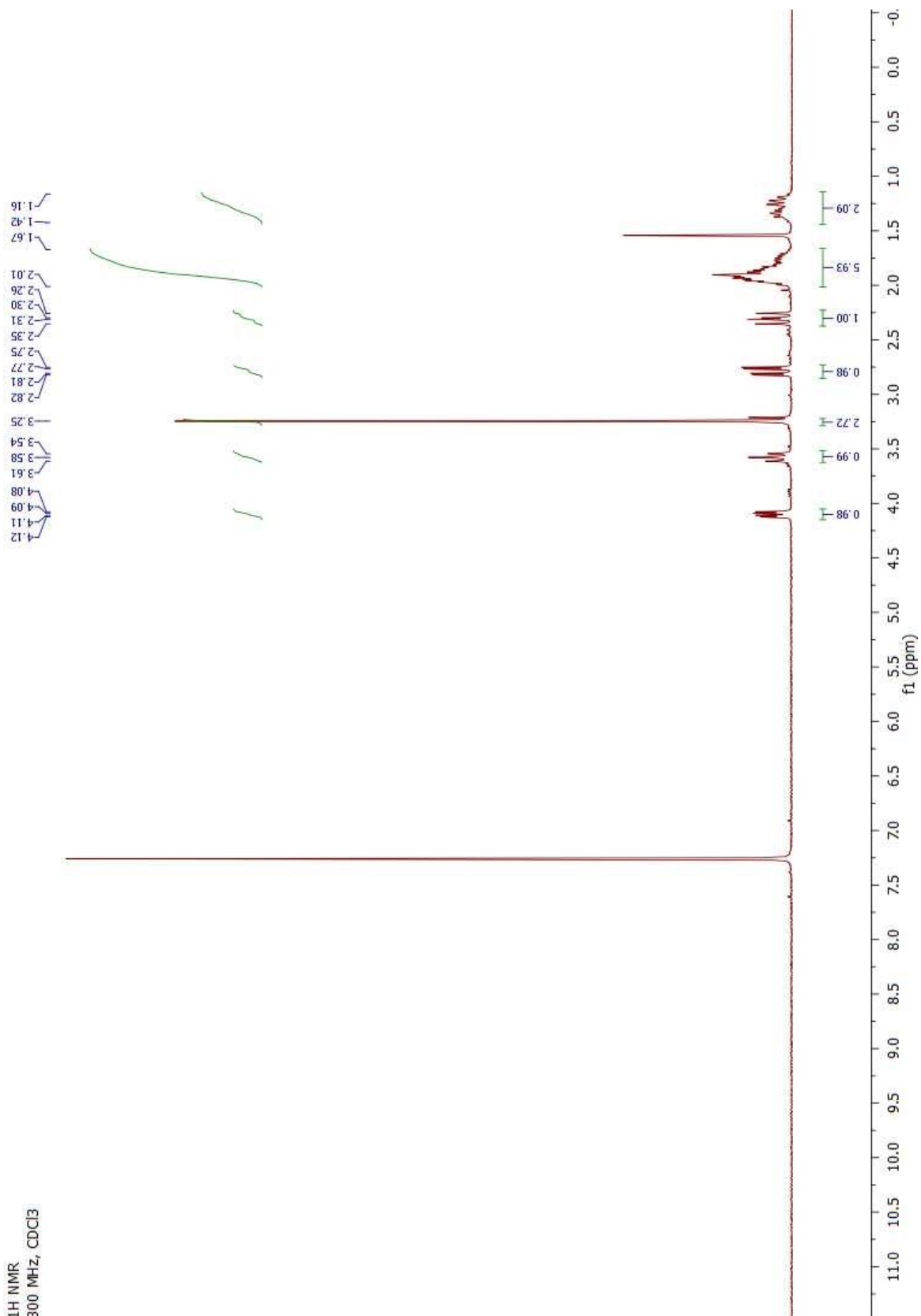
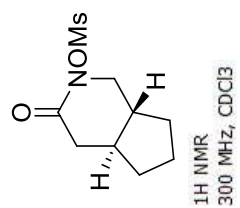
***rac*-(4a*S*,7a*R*)-2-Hydroxytetrahydroclopenta[*c*]pyridin-3-one**



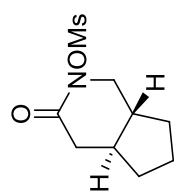
***rac*-(4a*S*,7a*R*)-2-Hydroxytetrahydroclopenta[*c*]pyridin-3-one**



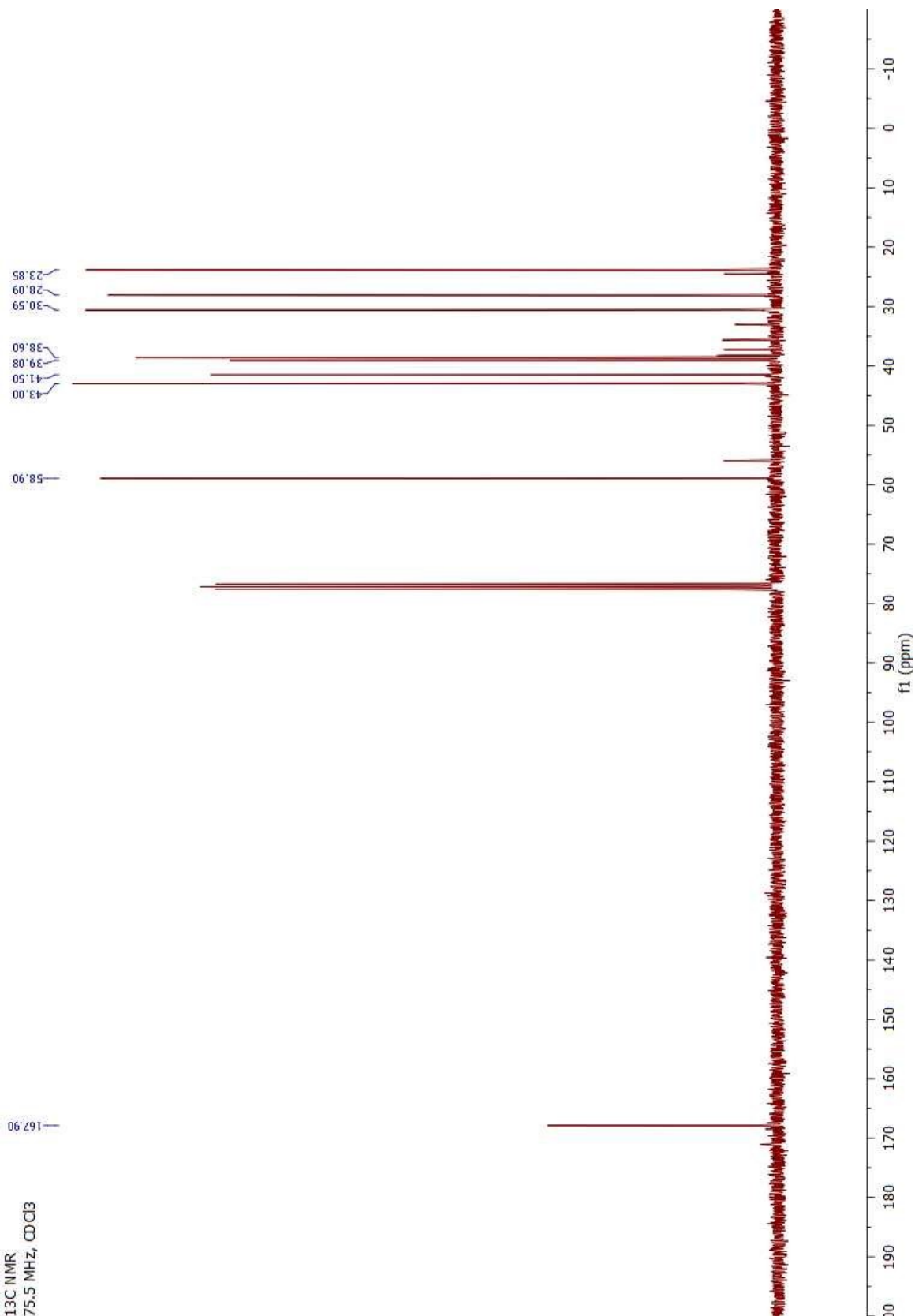
***rac*-(4a*S*,7a*R*)-2-(Mesyloxy)tetrahydrocyclopenta[*c*]pyridin-3-one (3.78)**



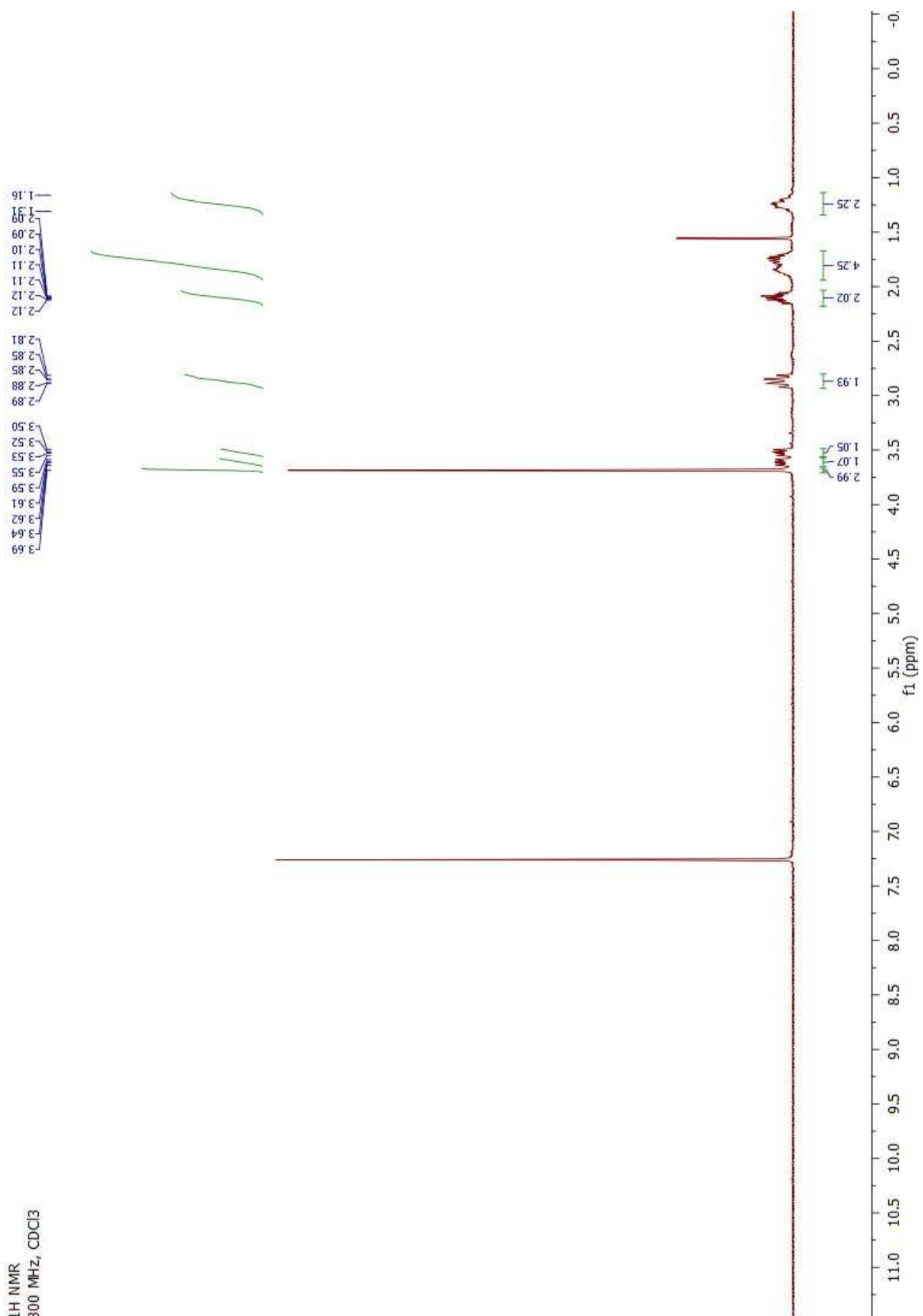
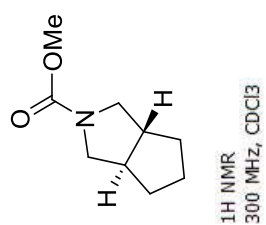
rac-(4a*S*,7a*R*)-2-(Mesyloxy)tetrahydrocyclopenta[*c*]pyridin-3-one (3.78)



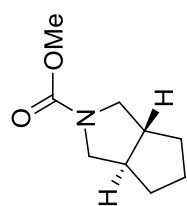
¹³C NMR
75.5 MHz, CDCl₃



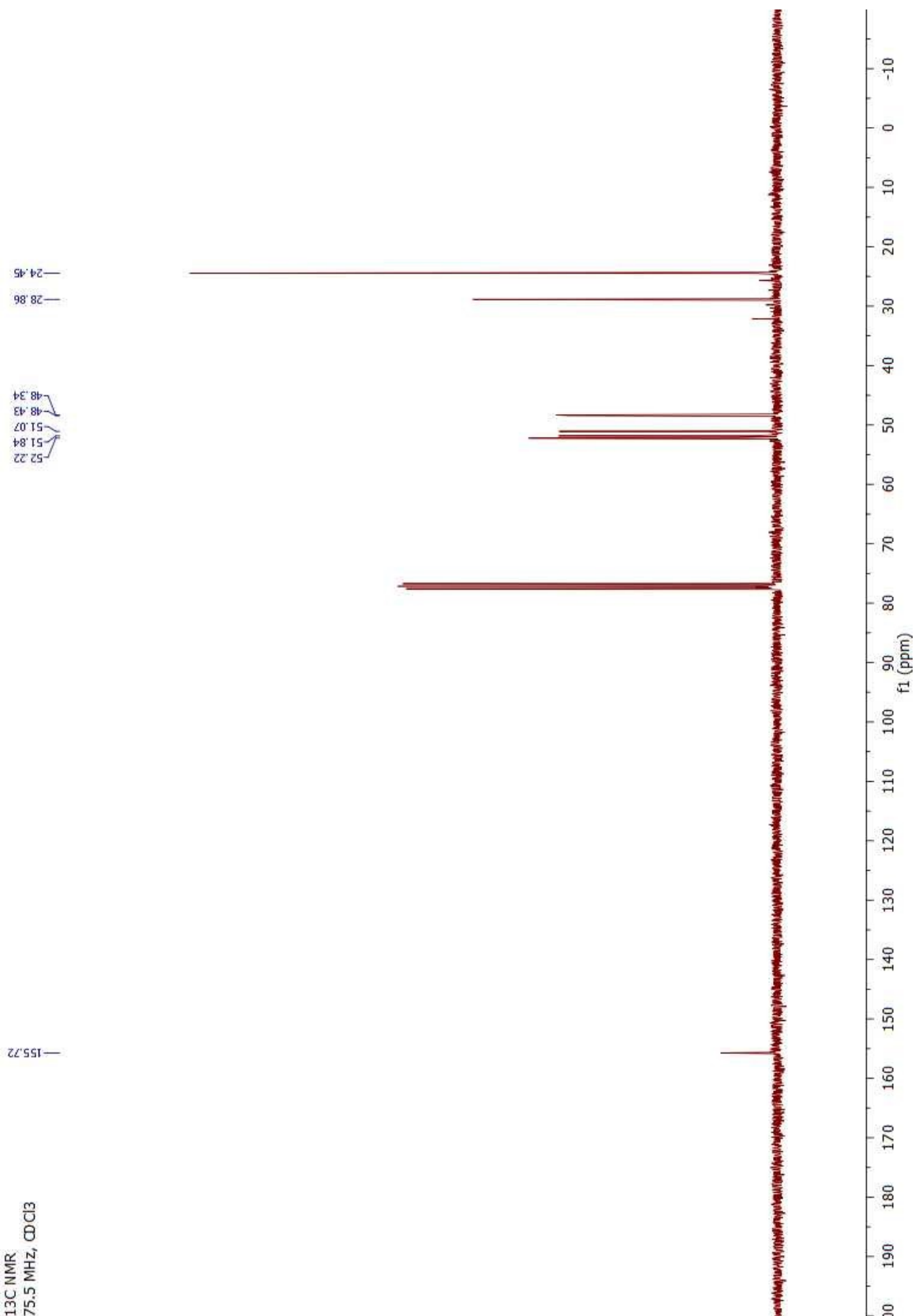
***rac*-(3*aR*,6*aR*)-Methyl tetrahydrocyclopenta[*c*]pyrrole-2-carboxylate (3.80)**



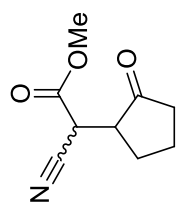
***rac*-(3*aR*,6*aR*)-Methyl tetrahydrocyclopenta[*c*]pyrrole-2-carboxylate (3.80)**



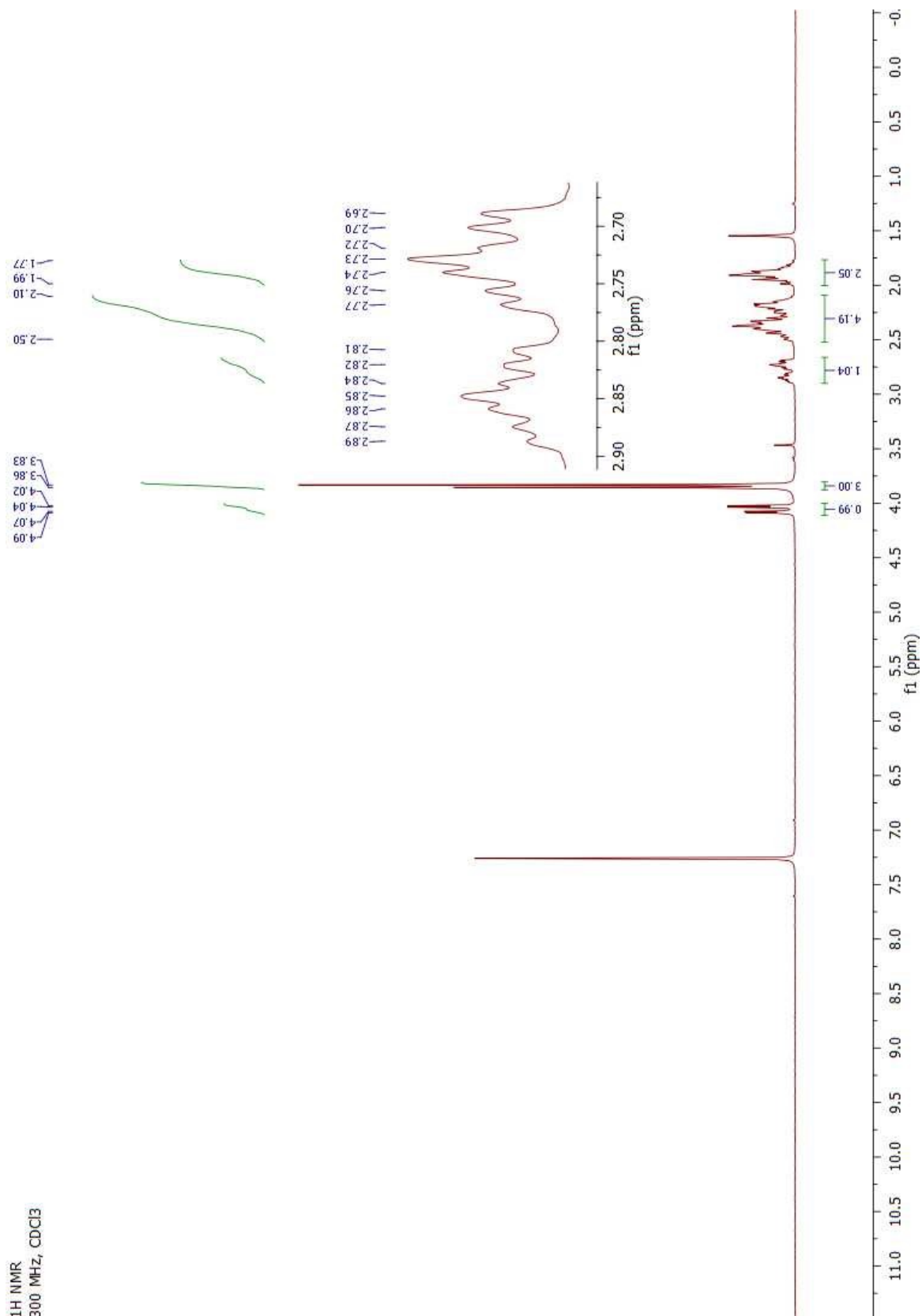
¹³C NMR
75.5 MHz, CDCl₃



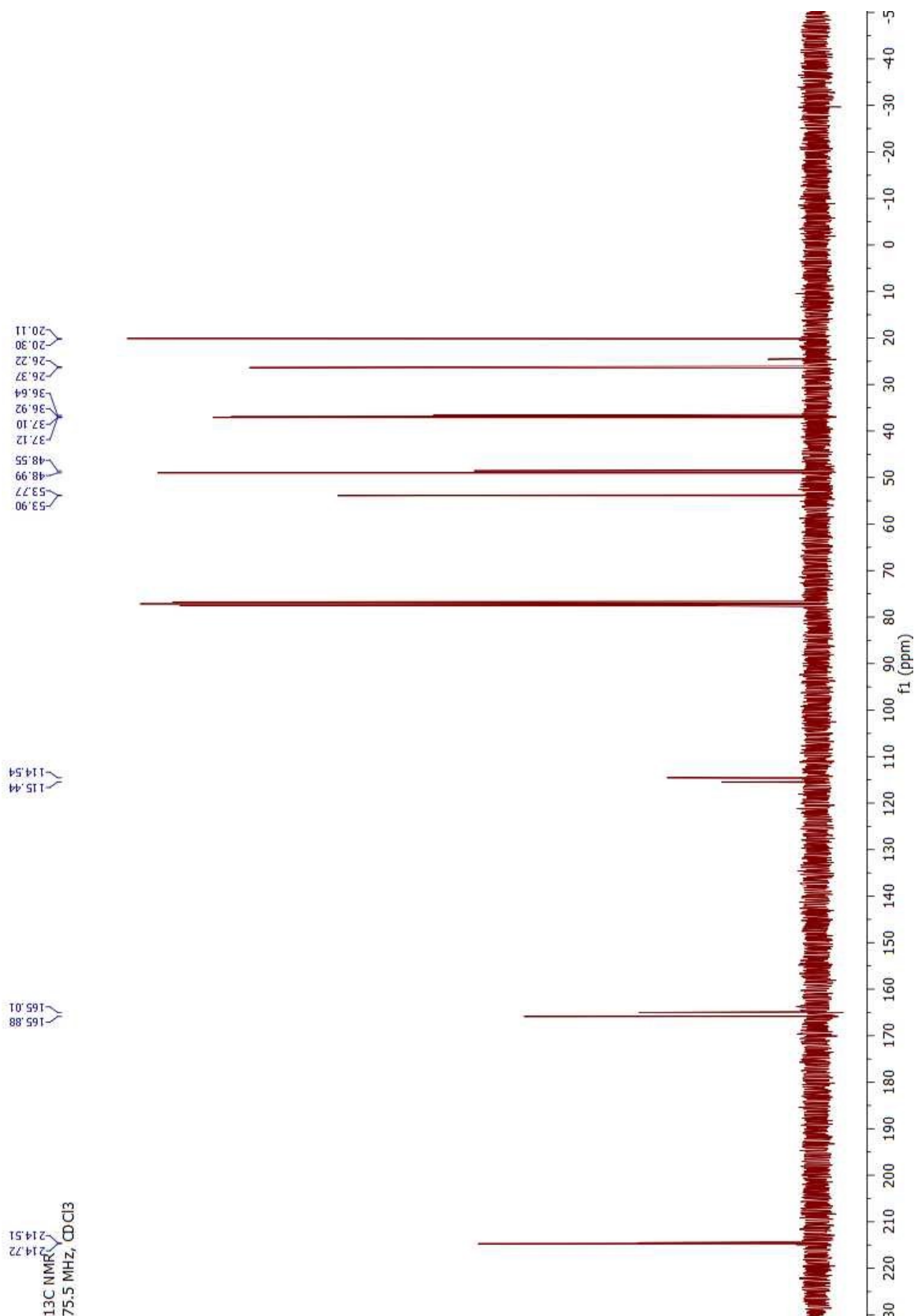
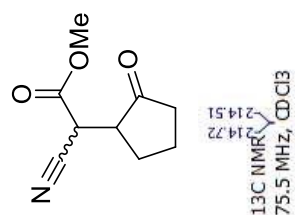
Methyl 2-cyano-2-(2-oxocyclopentyl)acetate (3.100)



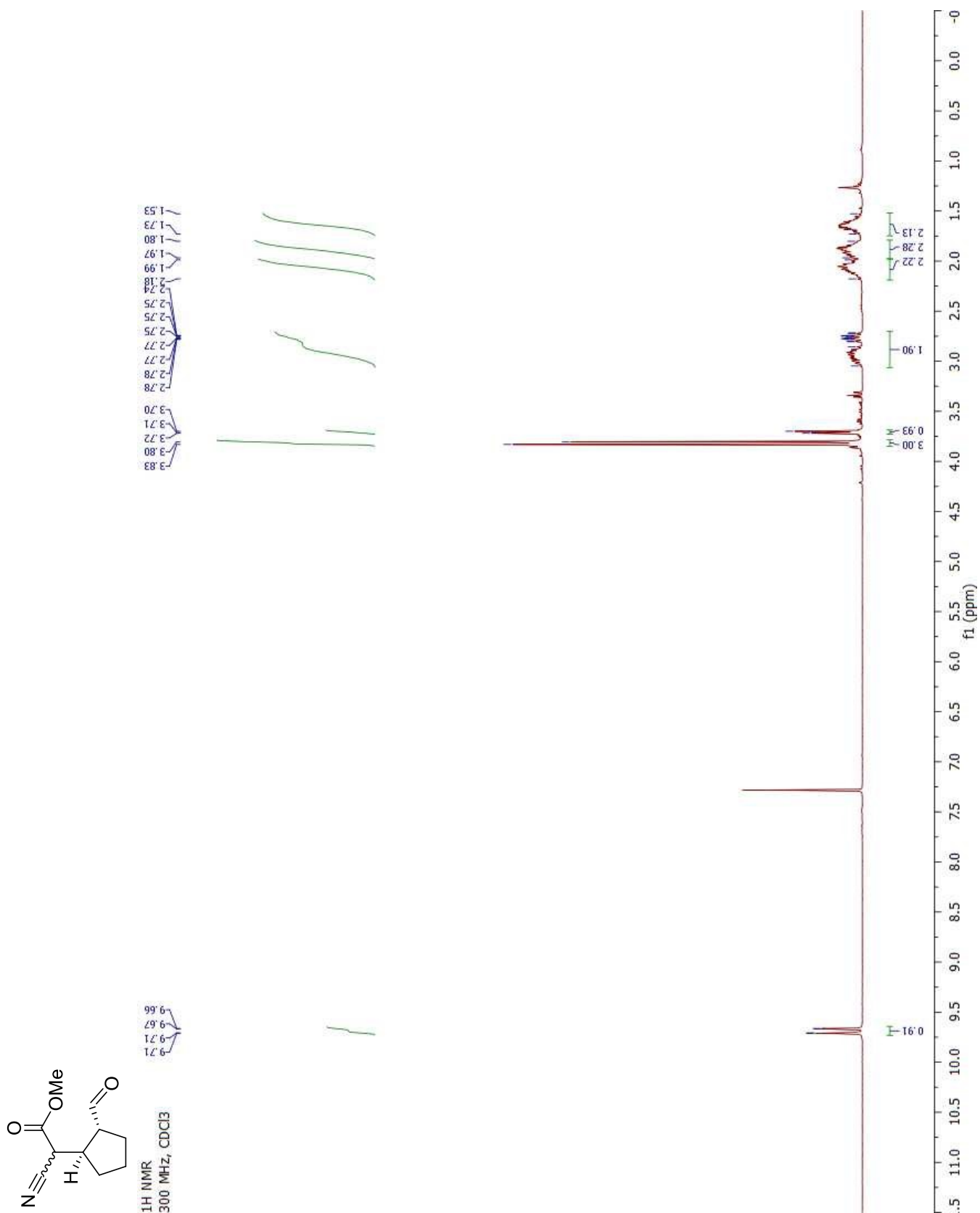
¹H NMR
300 MHz, CDCl₃



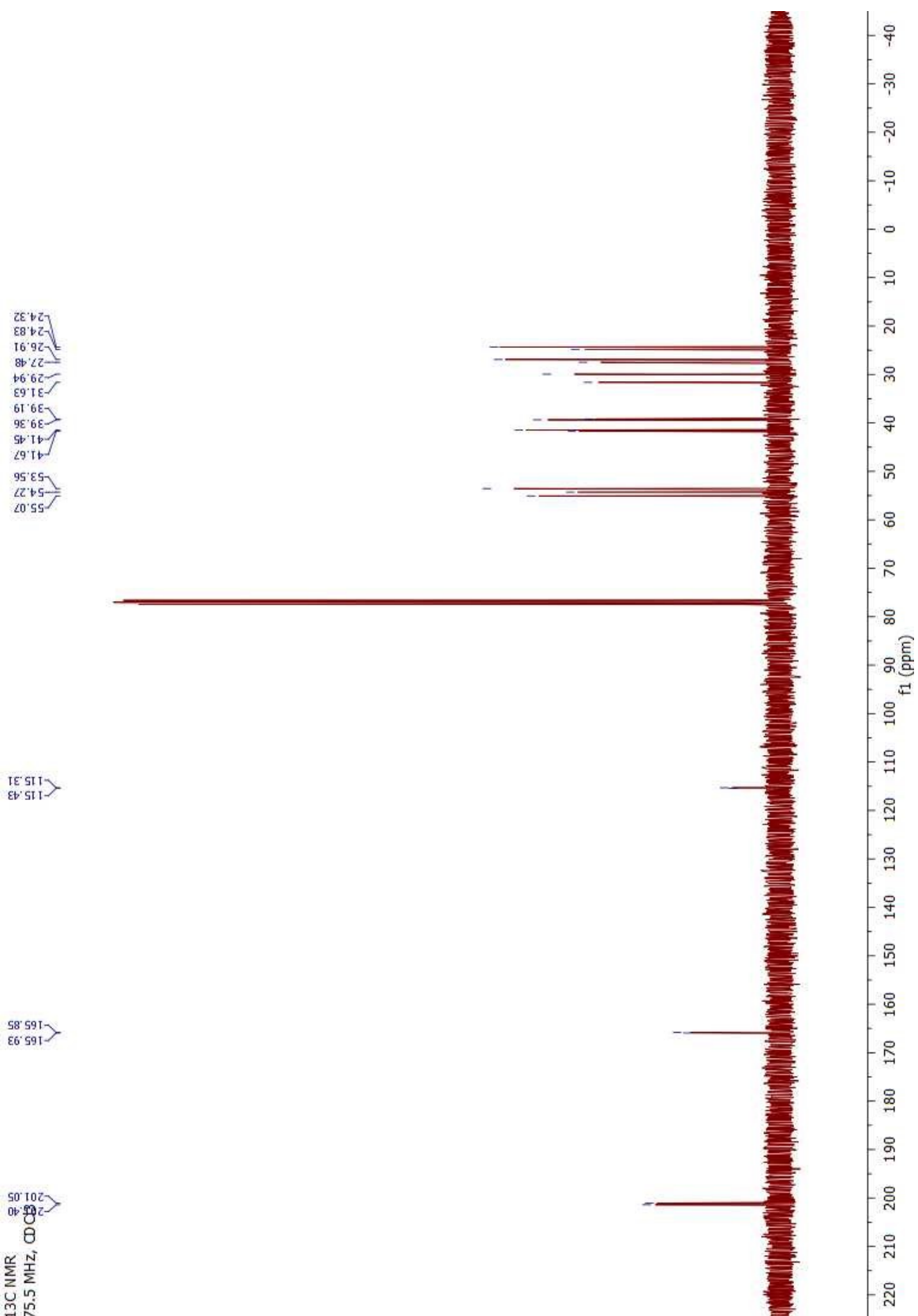
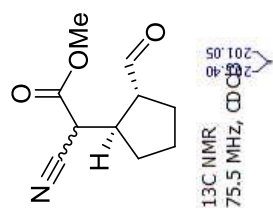
Methyl 2-cyano-2-(2-oxocyclopentyl)acetate (3.100)



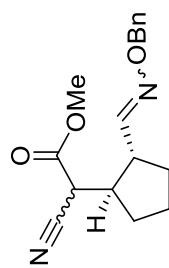
Methyl 2-cyano-2-(*rac*-(1*R*,2*R*)-2-formylcyclopentyl)acetate (3.101)



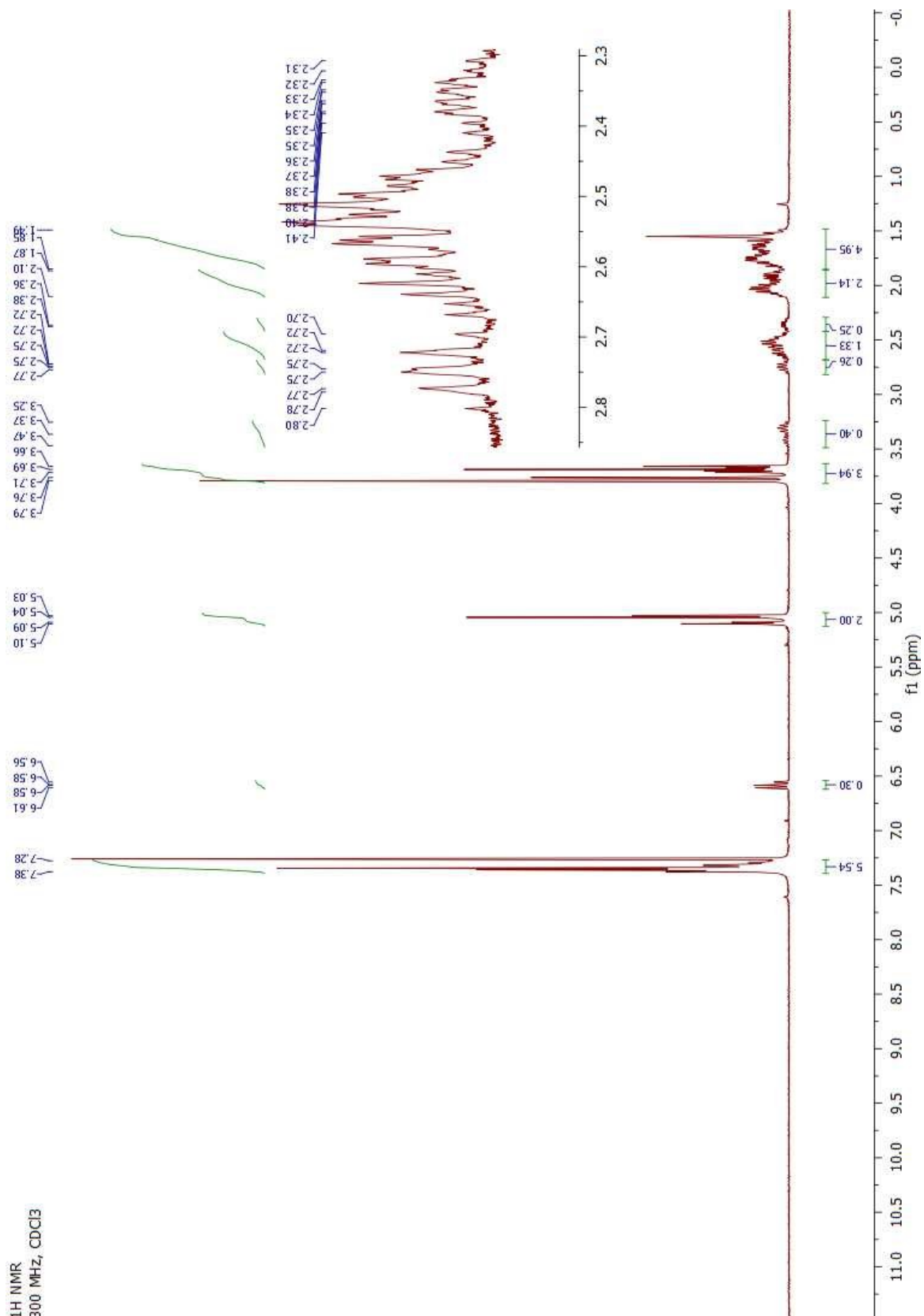
Methyl 2-cyano-2-(*rac*-(1*R*,2*R*)-2-formylcyclopentyl)acetate (3.101)



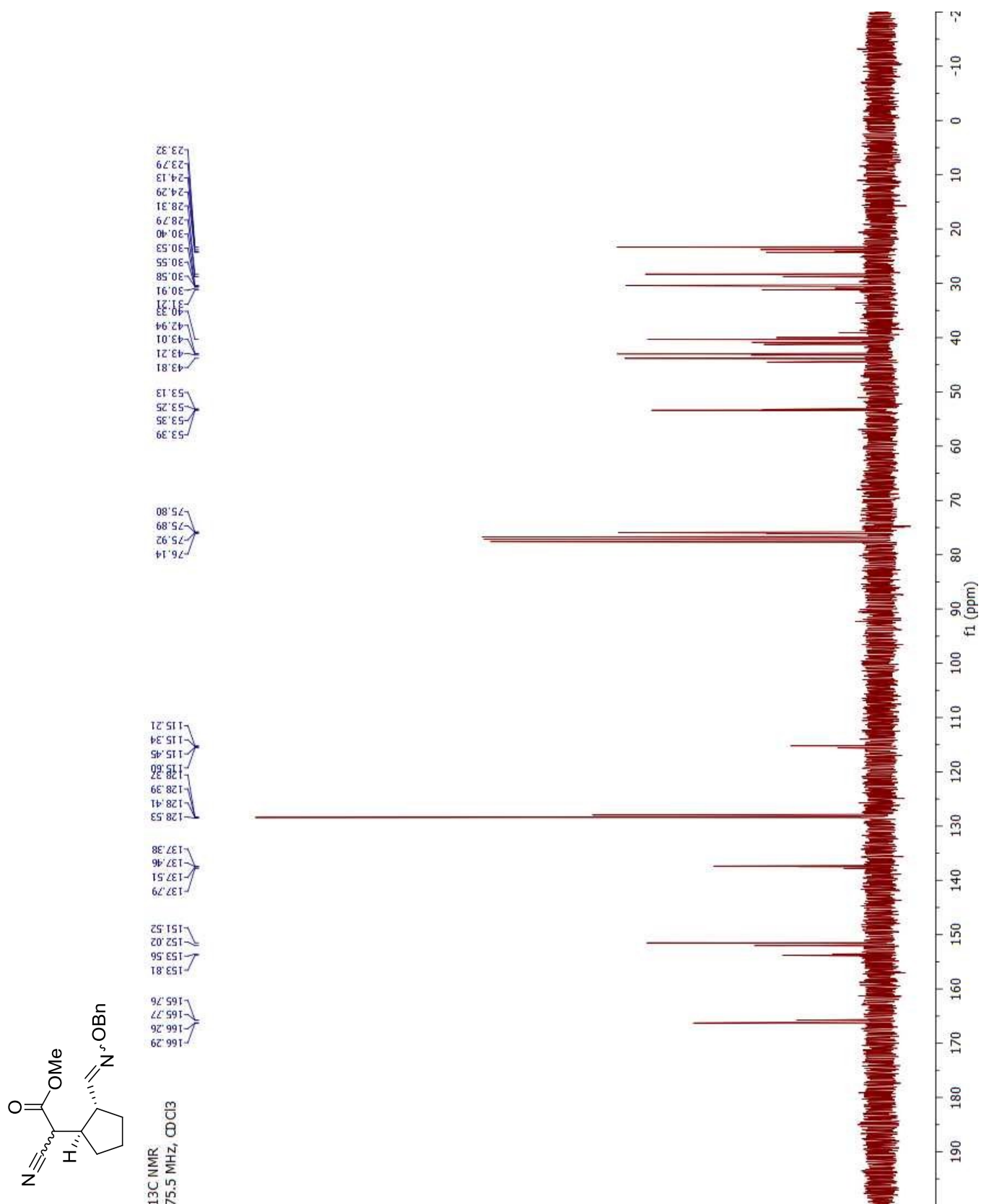
Methyl 2-(*rac*-(1*R*,2*R*)-2-((benzyloxyimino)methyl)cyclopentyl)-2-cyanoacetate (3.106)



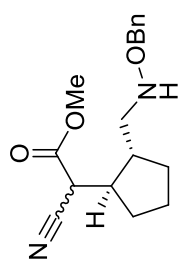
¹H NMR
300 MHz, CDCl₃



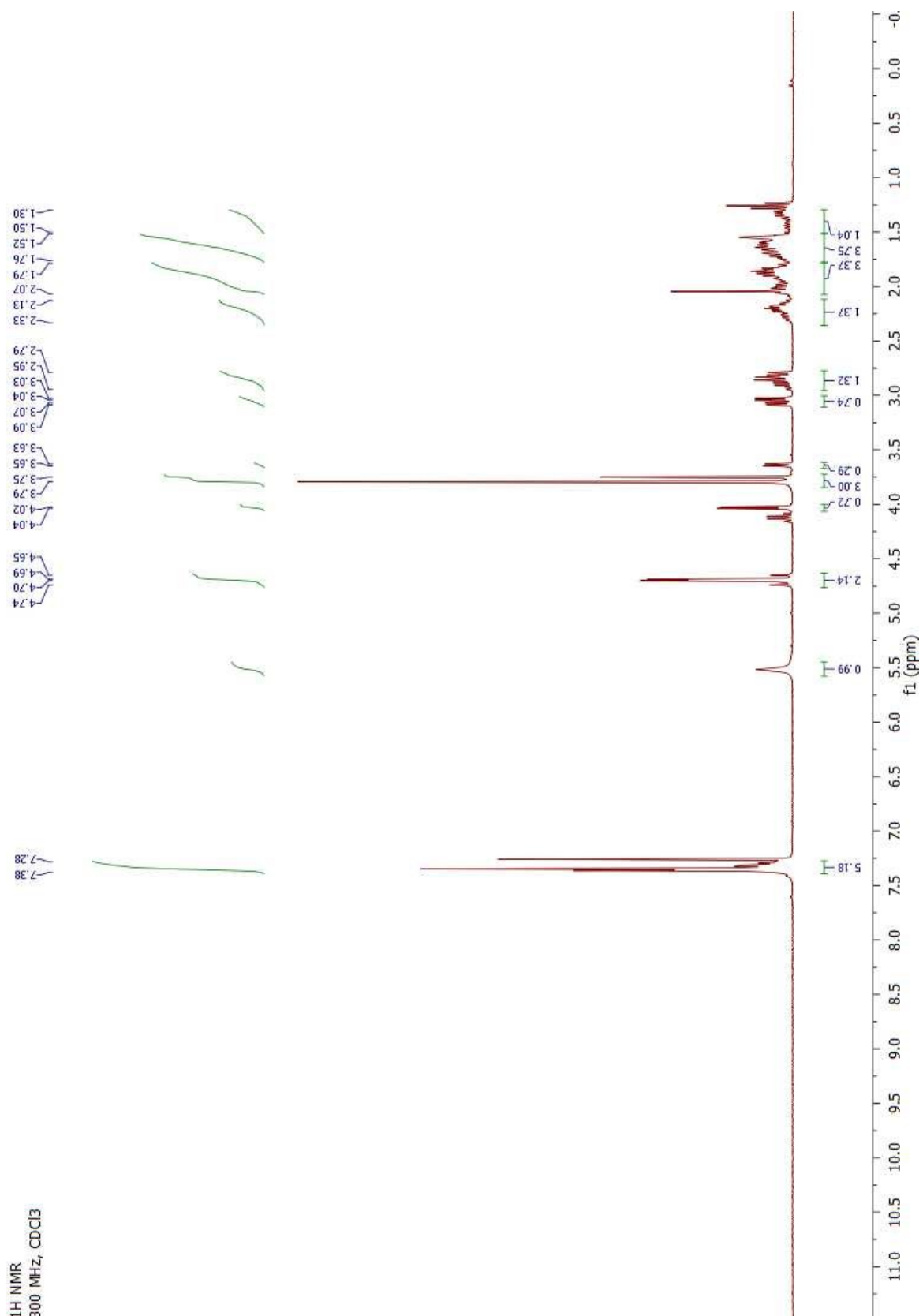
Methyl 2-(*rac*-(1*R*,2*R*)-2-((benzyloxyimino)methyl)cyclopentyl)-2-cyanoacetate (3.106)



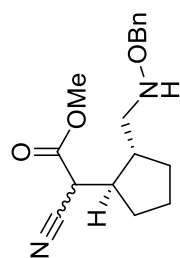
Methyl 2-(*rac*-(1*R*,2*R*)-2-((benzyloxyamino)methyl)cyclopentyl)-2-cyanoacetate (110)



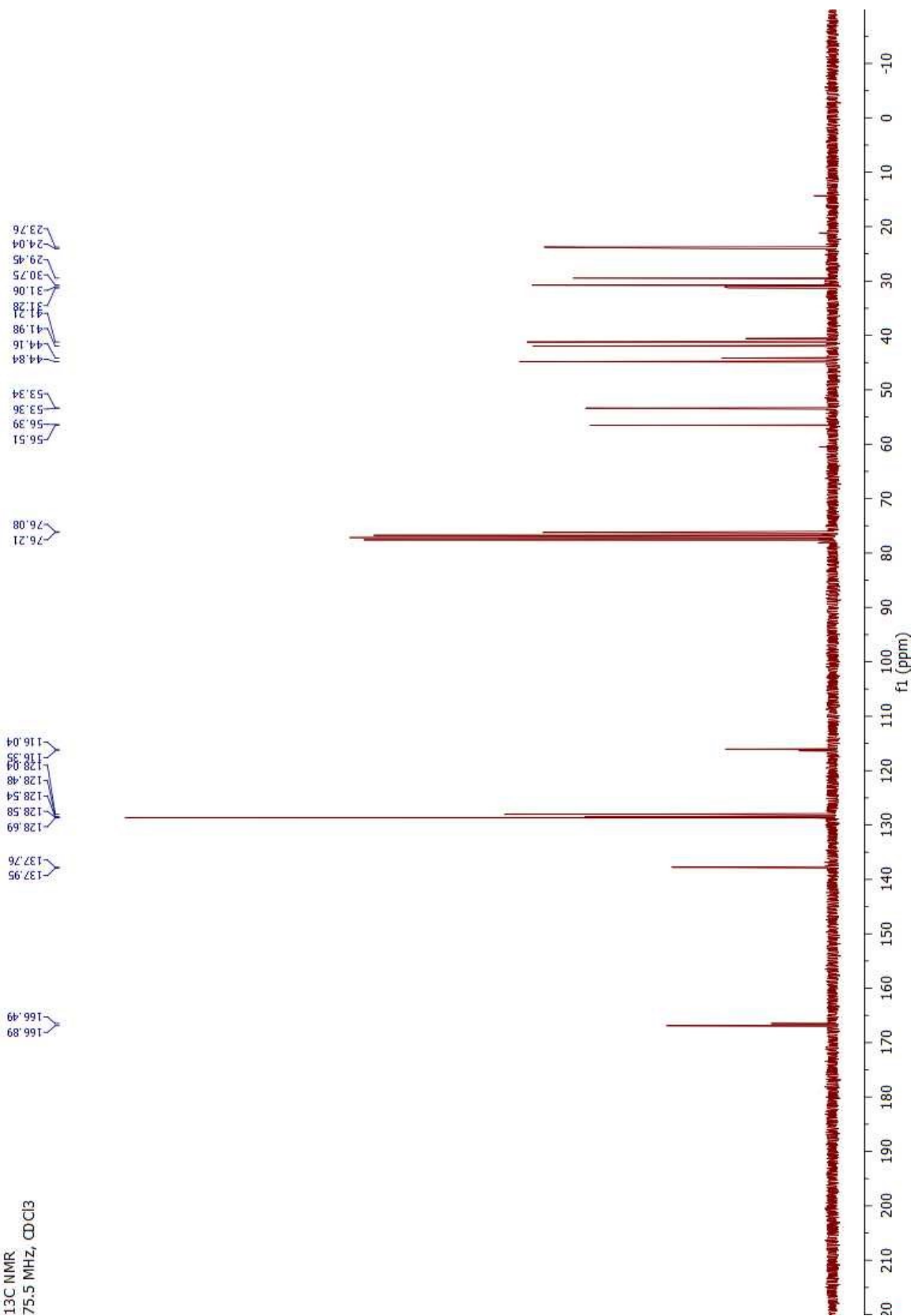
¹H NMR
300 MHz, CDCl₃



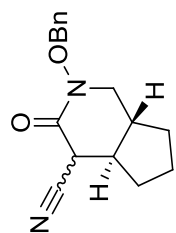
Methyl 2-(*rac*-(1*R*,2*R*)-2-((benzyloxyamino)methyl)cyclopentyl)-2-cyanoacetate (110)



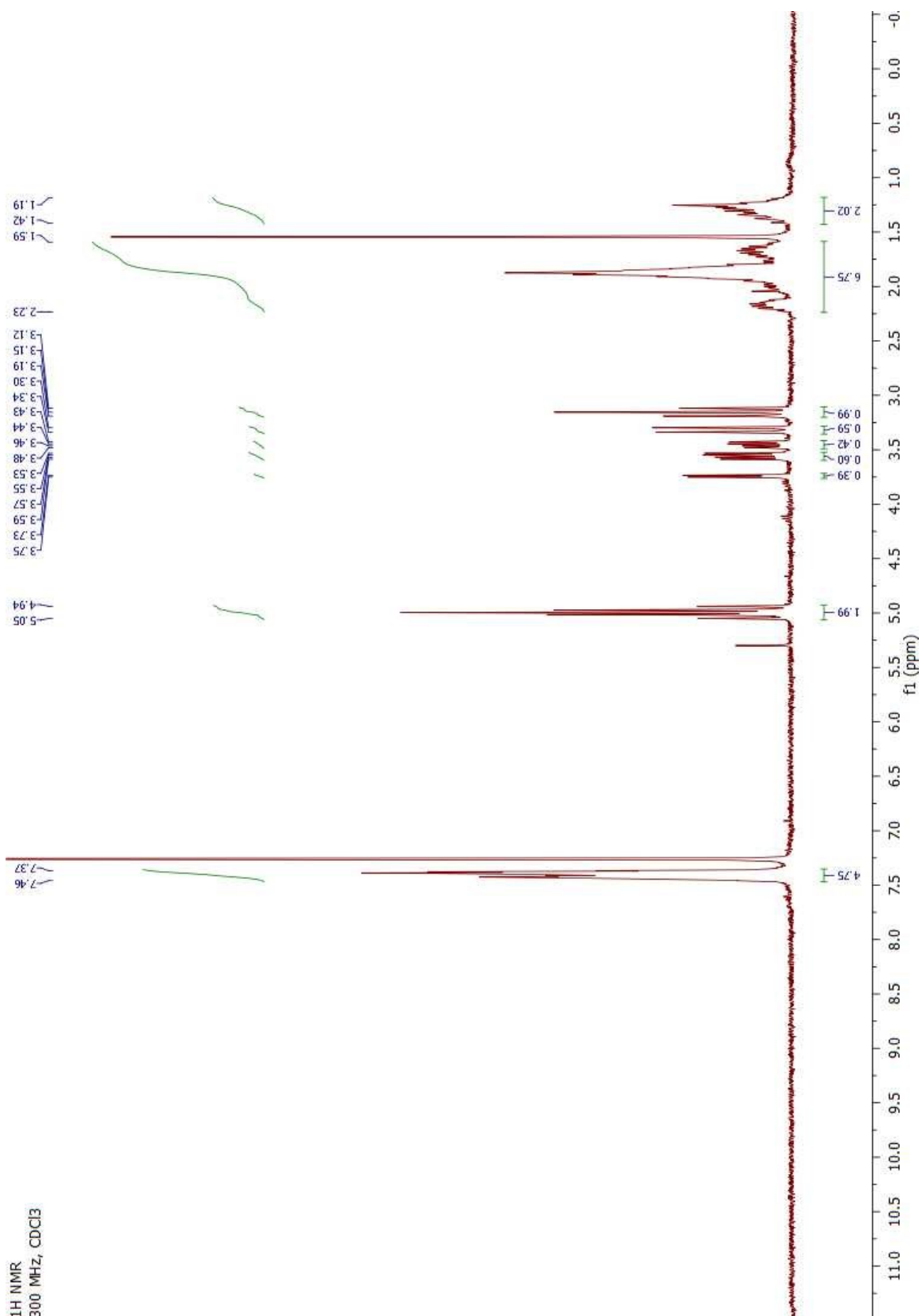
¹³C NMR
75.5 MHz, CDCl₃



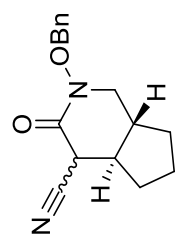
***rac*-(4a*R*,7a*R*)-2-(Benzyloxy)-3-oxotetrahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]pyridine-4-carbonitrile (3.107)**



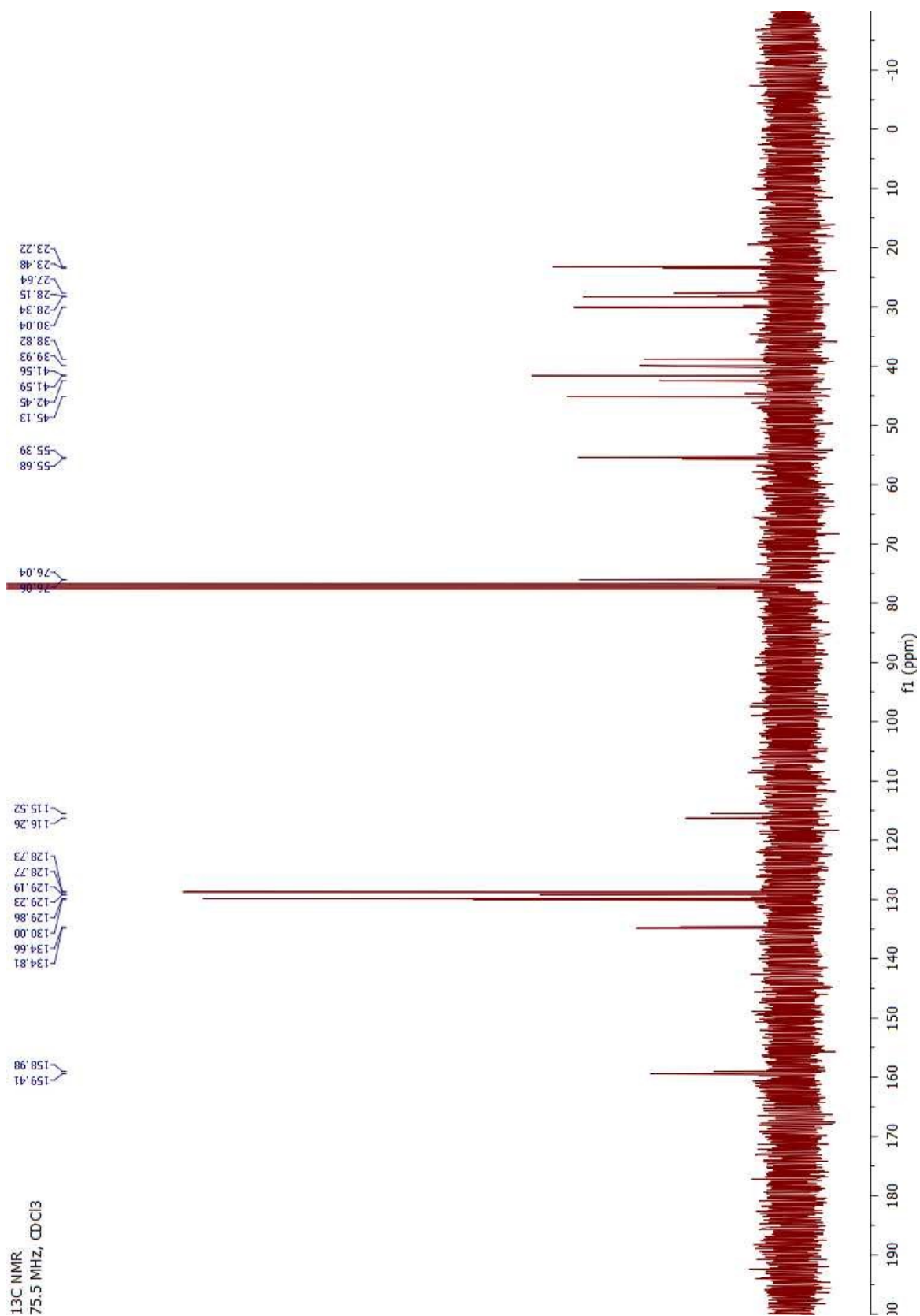
¹H NMR
300 MHz, CDCl₃



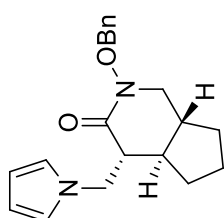
***rac*-(4a*R*,7a*R*)-2-(Benzyloxy)-3-oxotetrahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]pyridine-4-carbonitrile (3.107)**



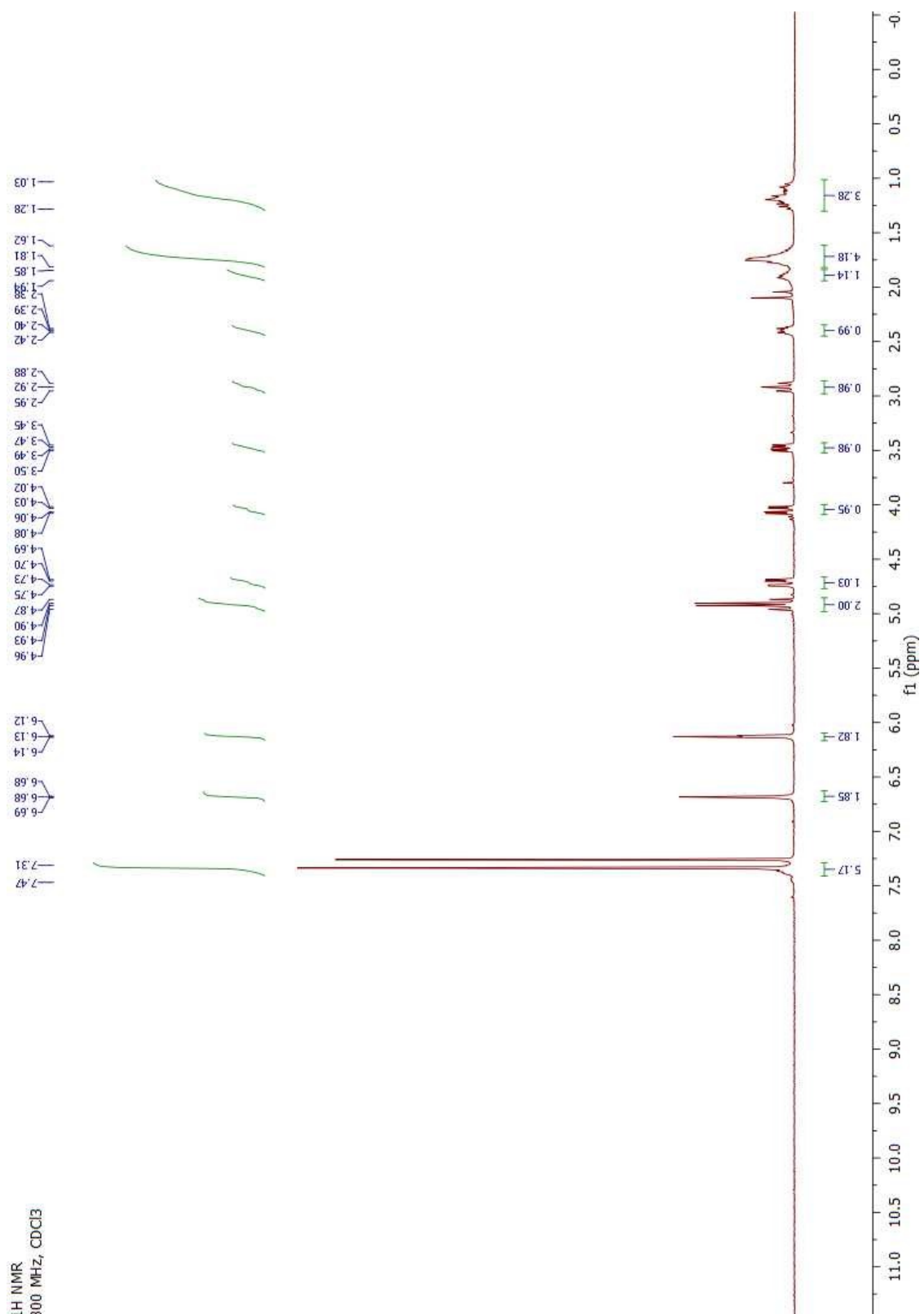
¹³C NMR
75.5 MHz, CDCl₃



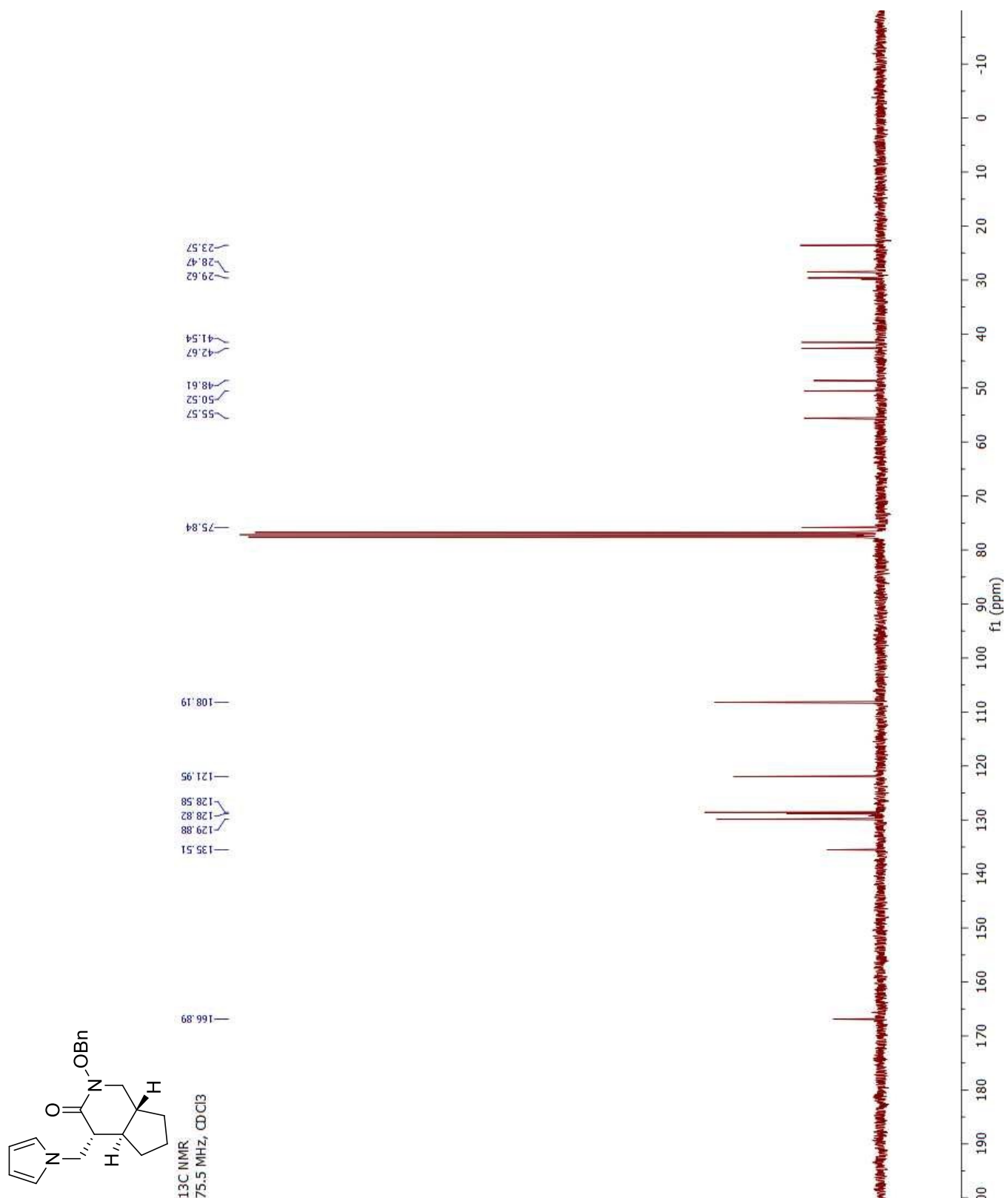
***rac*-(4*R*,4*aR*,7*aR*)-4-((1*H*-pyrrol-1-yl)methyl)-2-(benzyloxy)tetrahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]pyridin-3-one (3.109)**



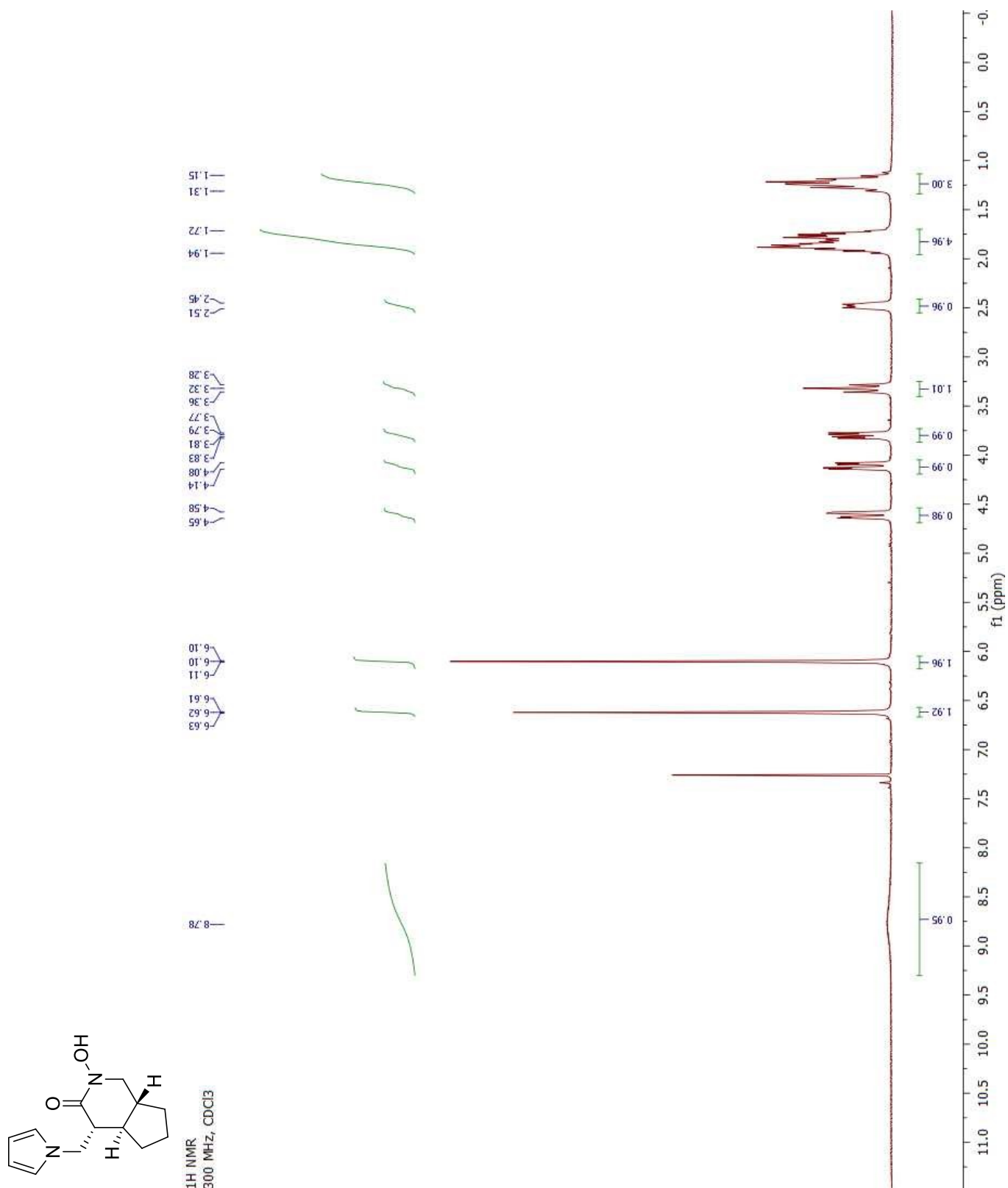
¹H NMR
300 MHz, CDCl₃



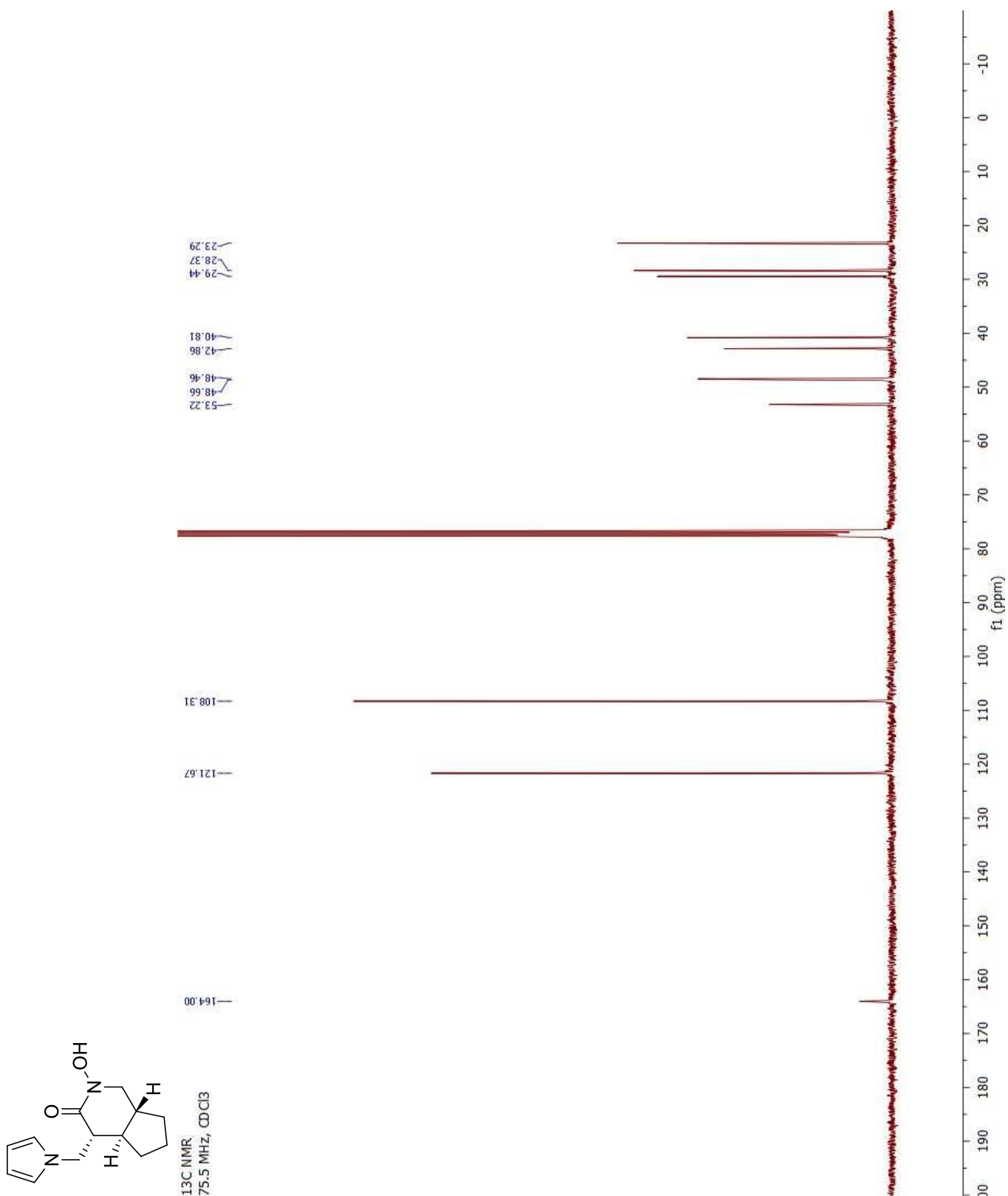
***rac*-(4*R*,4*aR*,7*aR*)-4-((1*H*-pyrrol-1-yl)methyl)-2-(benzyloxy)tetrahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]pyridin-3-one (3.109)**



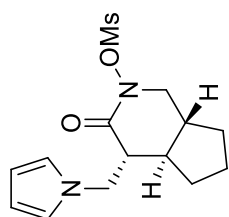
***rac*-(4*R*,4*aR*,7*aR*)-4-((1*H*-pyrrol-1-yl)methyl)-2-hydroxytetrahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]pyridin-3-one**



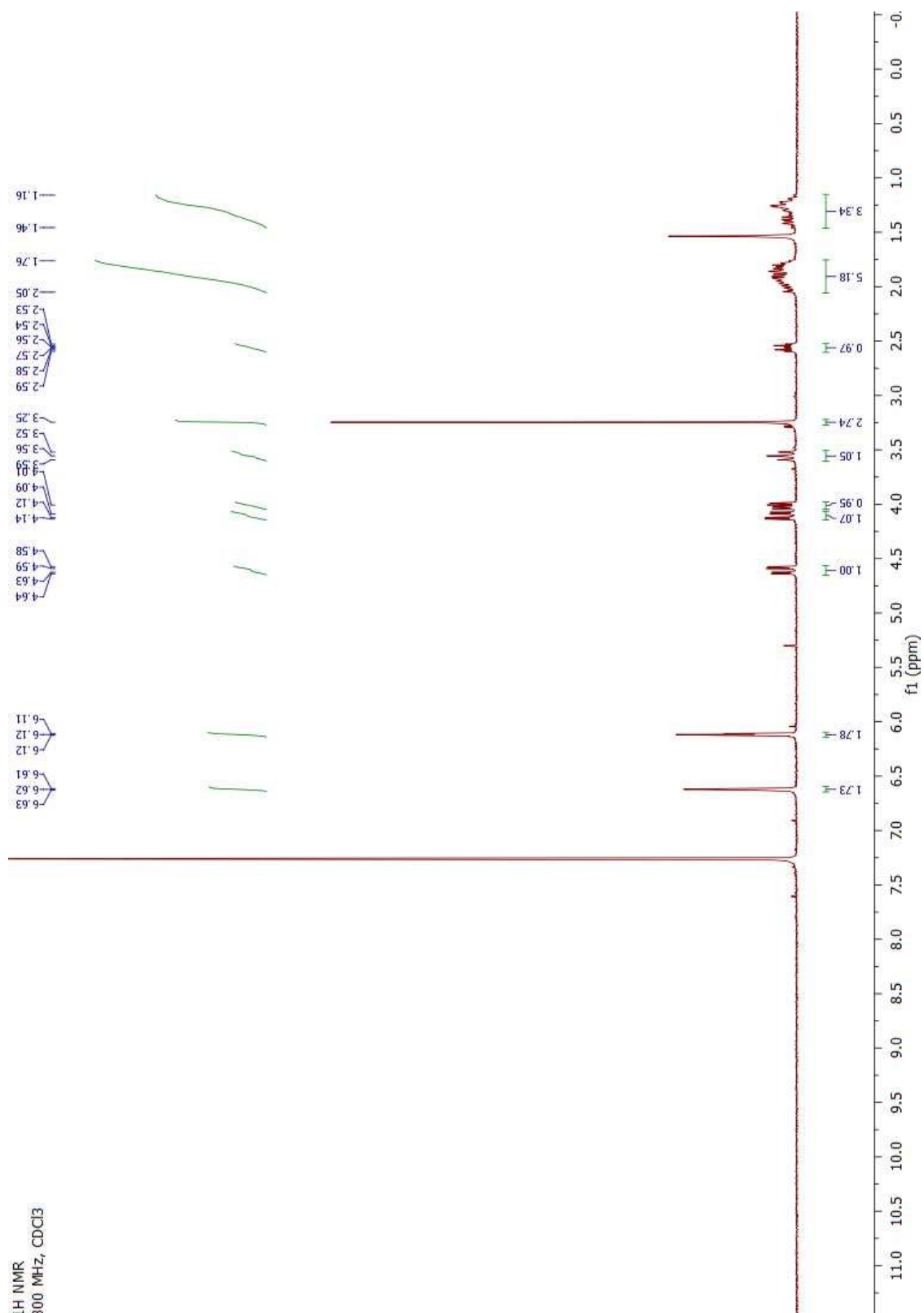
***rac*-(4*R*,4*aR*,7*aR*)-4-((1*H*-pyrrol-1-yl)methyl)-2-hydroxytetrahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]pyridin-3-one**



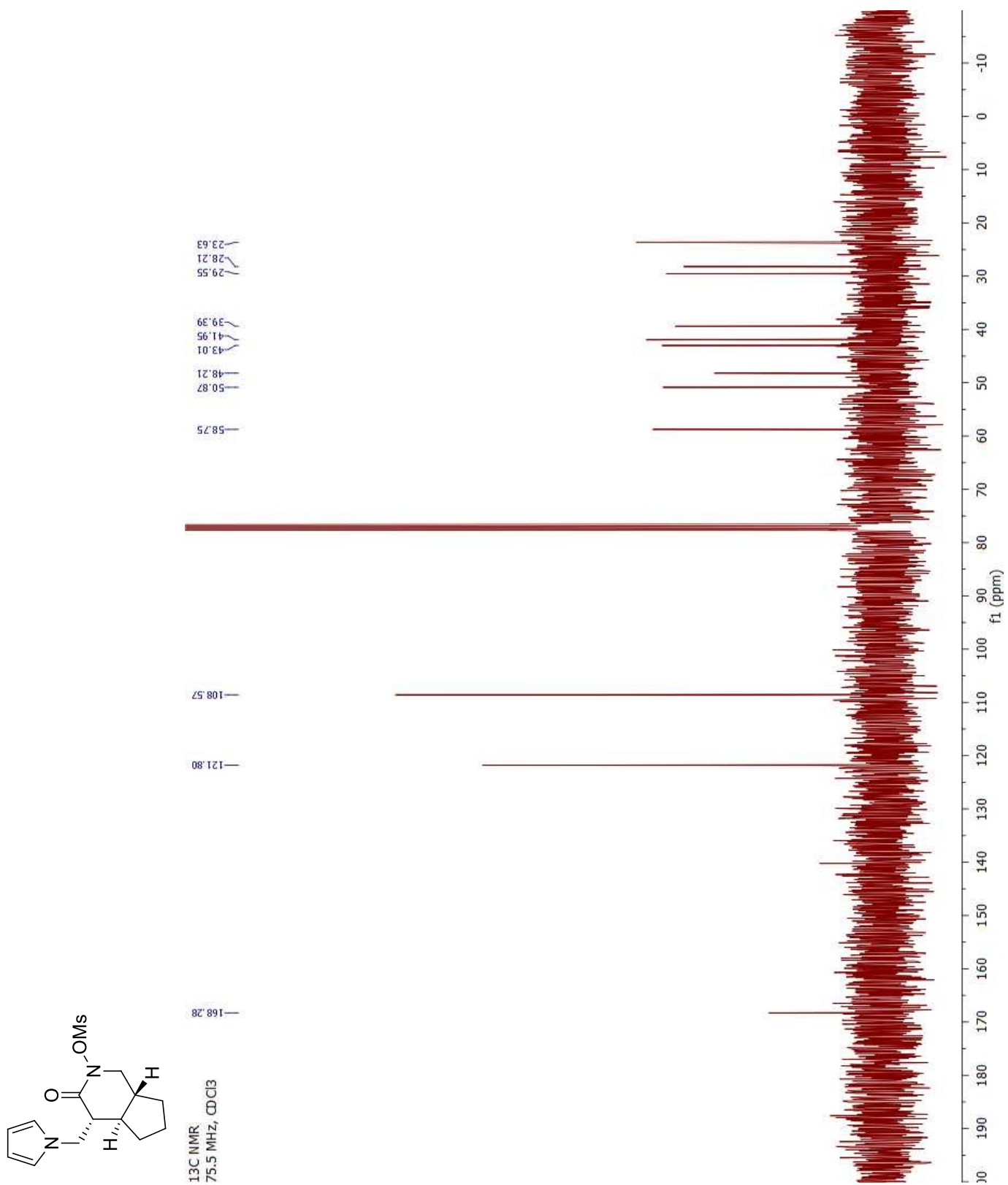
***rac*-(4*R*,4*aR*,7*aR*)-4-((1*H*-pyrrol-1-yl)methyl)-2-(mesyloxy)tetrahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]pyridin-3-one (3.85)**



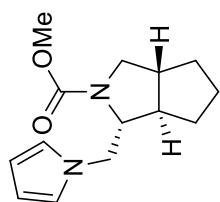
¹H NMR
300 MHz, CDCl₃



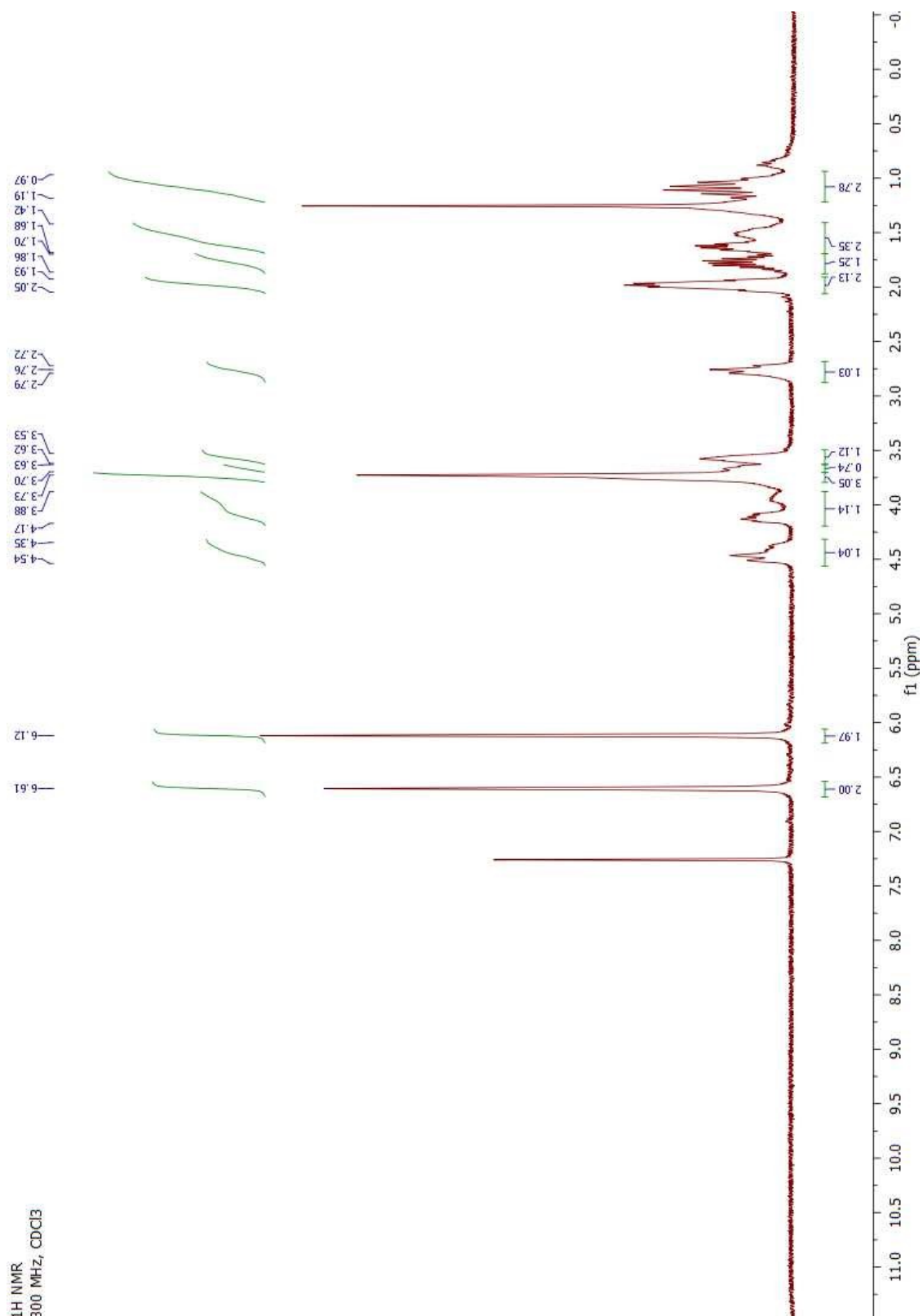
***rac*-(4*R*,4*aR*,7*aR*)-4-((1*H*-pyrrol-1-yl)methyl)-2-(mesyloxy)tetraxahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]pyridin-3-one (3.85)**



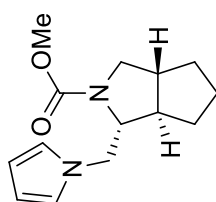
***rac*-(1*R*,3*aR*,6*aR*)-Methyl 1-((1*H*-pyrrol-1-yl)methyl)tetrahydrocyclopenta[*c*]pyrrole-2(1*H*)-carboxylate (3.111)**



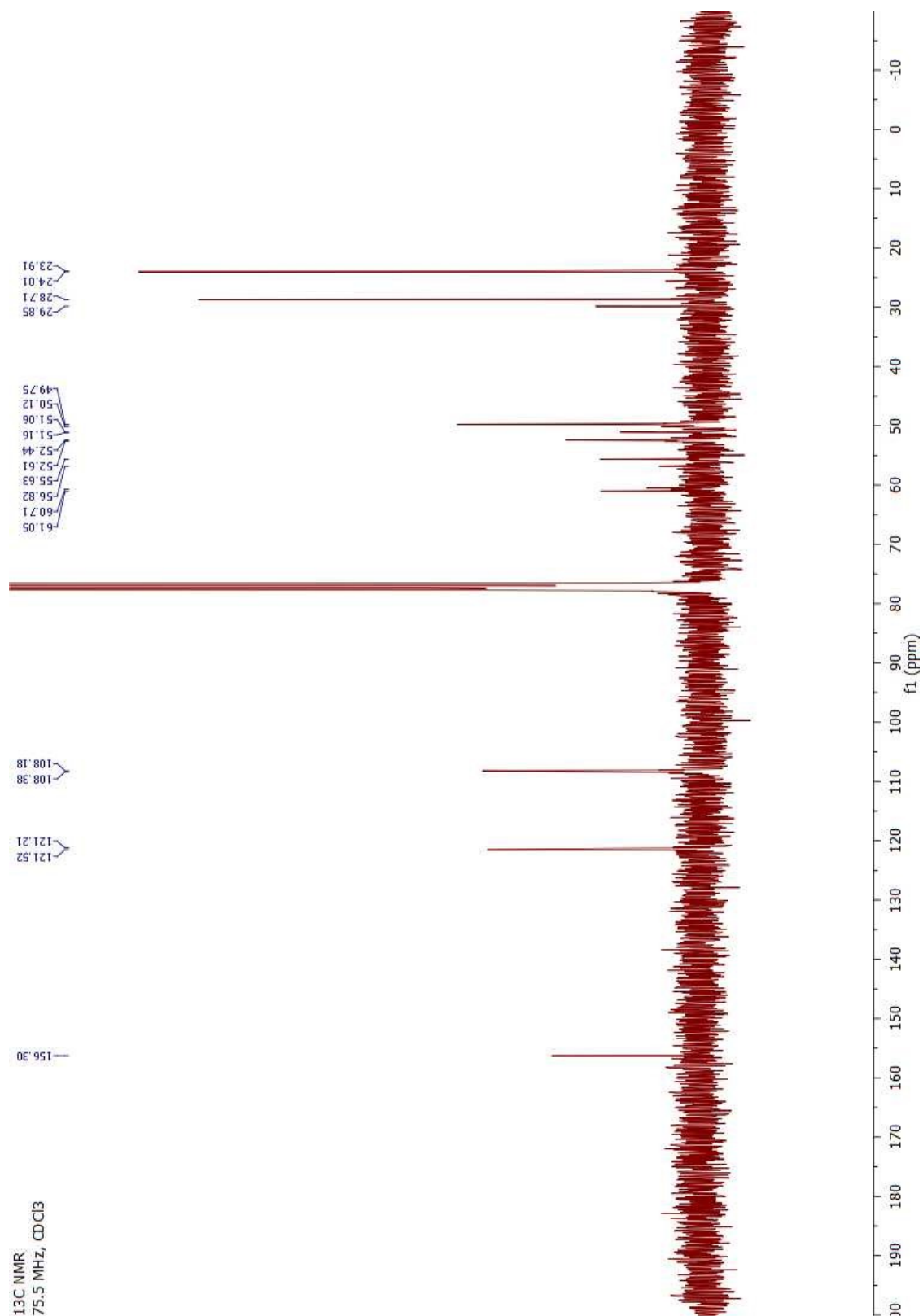
¹H NMR
300 MHz, CDCl₃



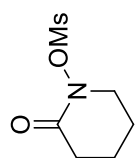
***rac*-(1*R*,3*aR*,6*aR*)-Methyl 1-((1*H*-pyrrol-1-yl)methyl)tetrahydrocyclopenta[*c*]pyrrole-2(1*H*)-carboxylate (3.111)**



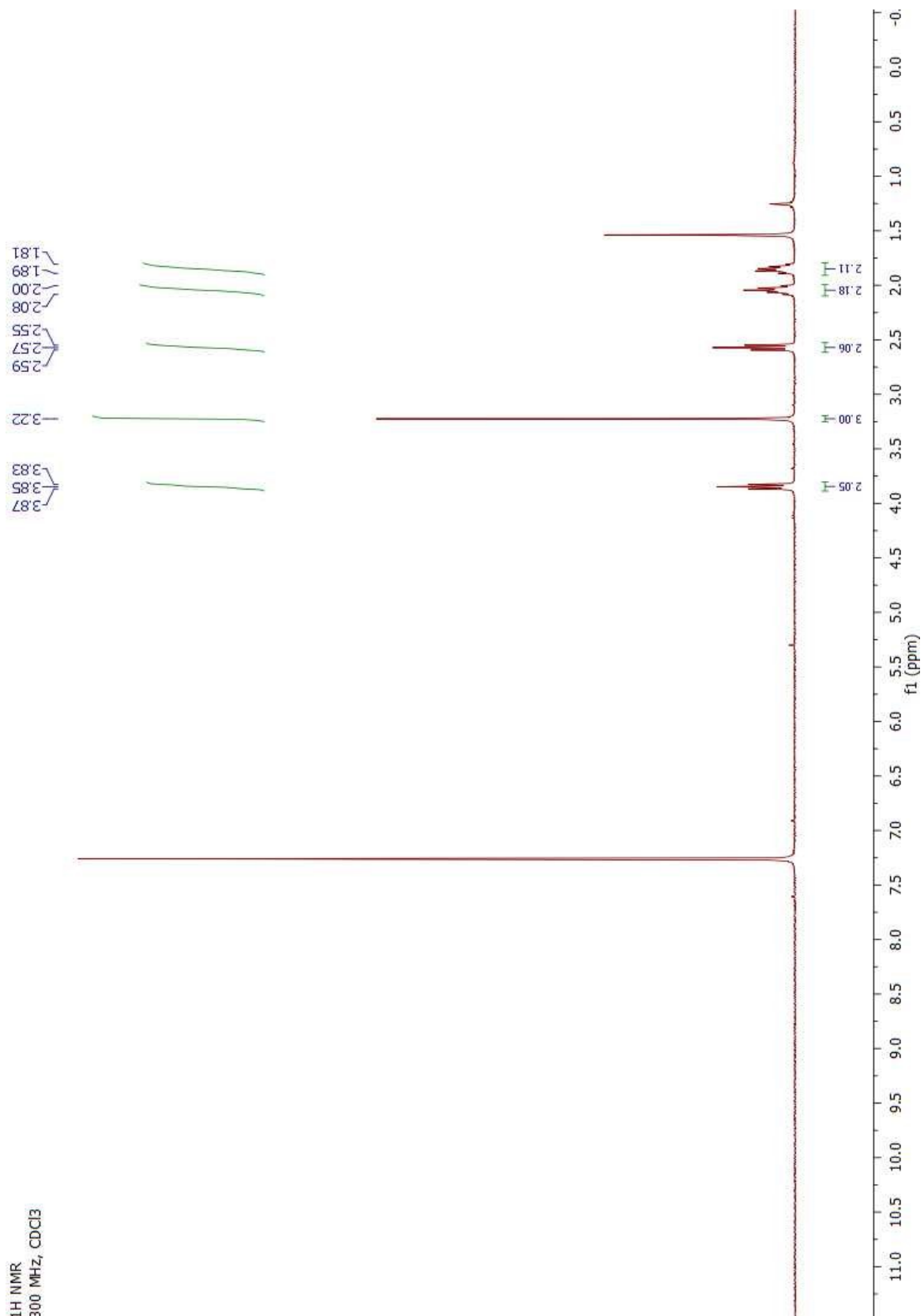
¹³C NMR
75.5 MHz, CDCl₃



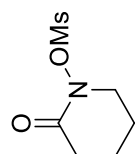
2-oxopiperidin-1-yl methanesulfonate (3.112)



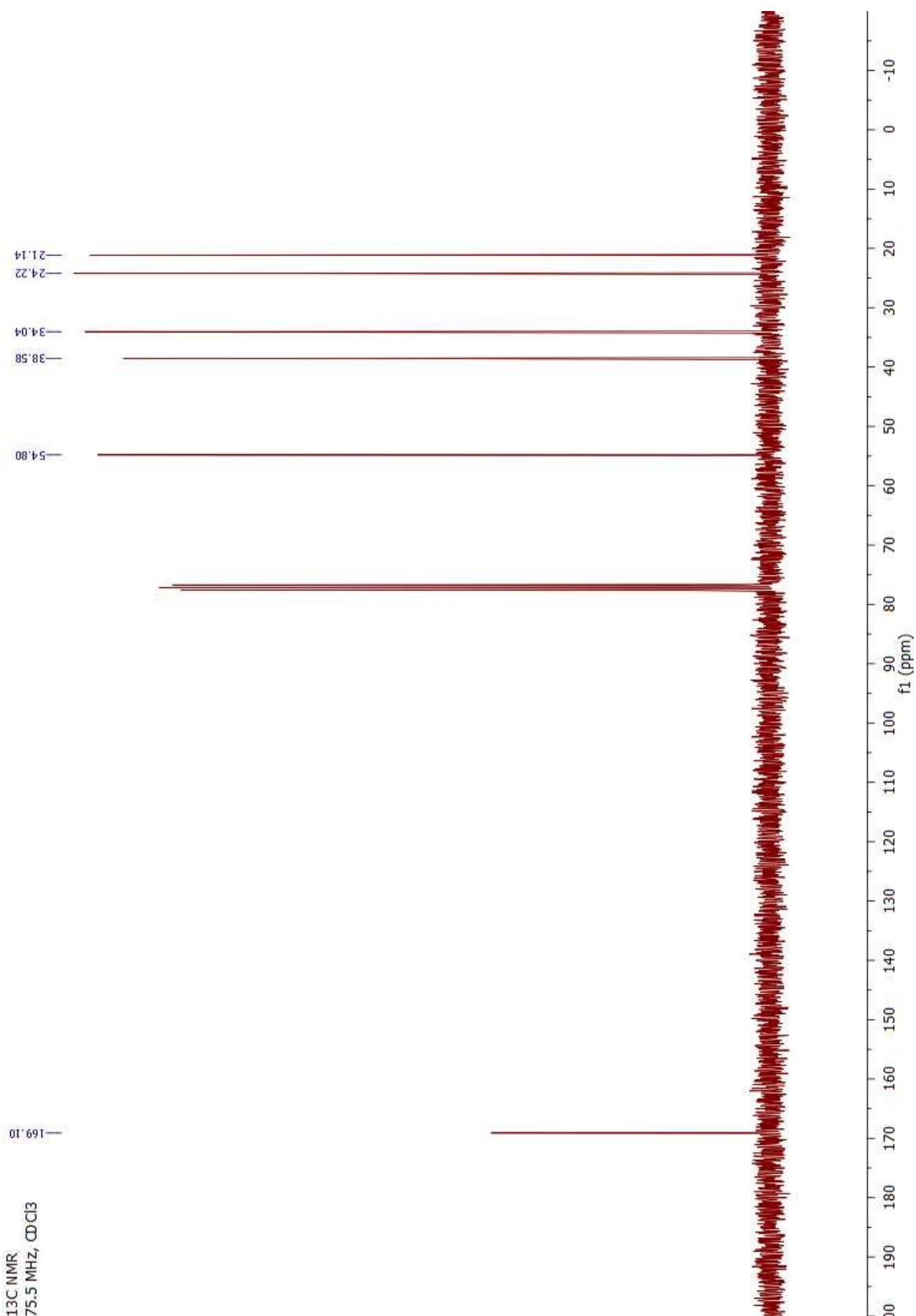
¹H NMR
300 MHz, CDCl₃



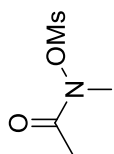
2-oxopiperidin-1-yl methanesulfonate (3.112)



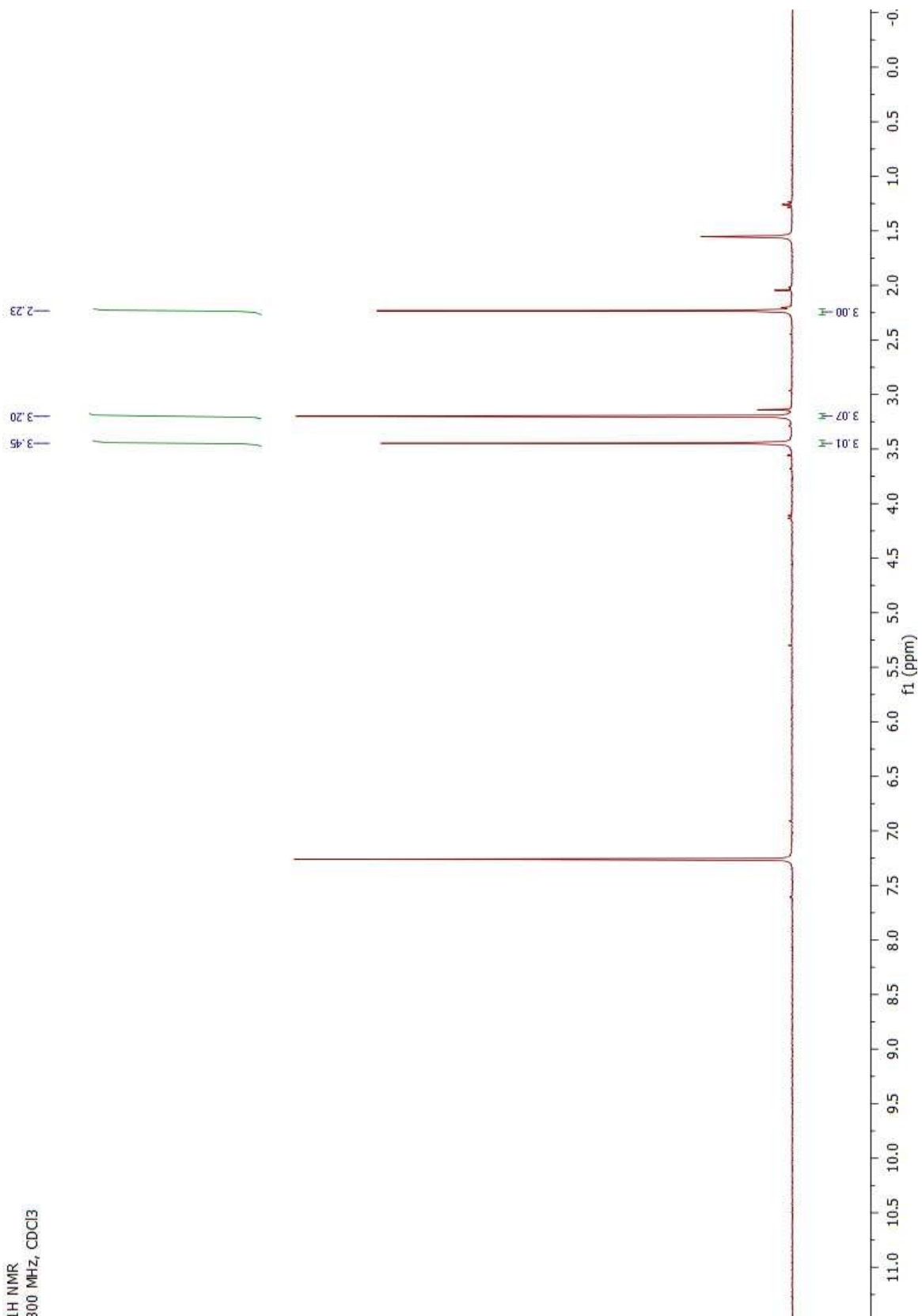
¹³C NMR
75.5 MHz, CDCl₃



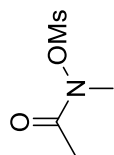
***N*-methyl-*N*-(methylsulfonyloxy)acetamide (3.113)**



¹H NMR
300 MHz, CDCl₃



***N*-methyl-*N*-(methylsulfonyloxy)acetamide (3.113)**

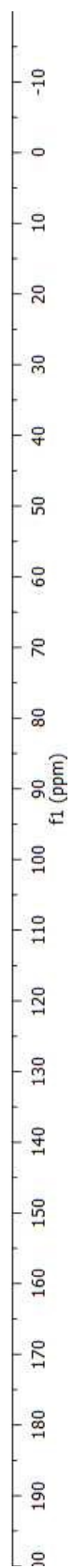


¹³C NMR
75.5 MHz, CDCl₃

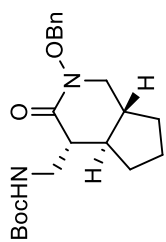
173.63

21.29

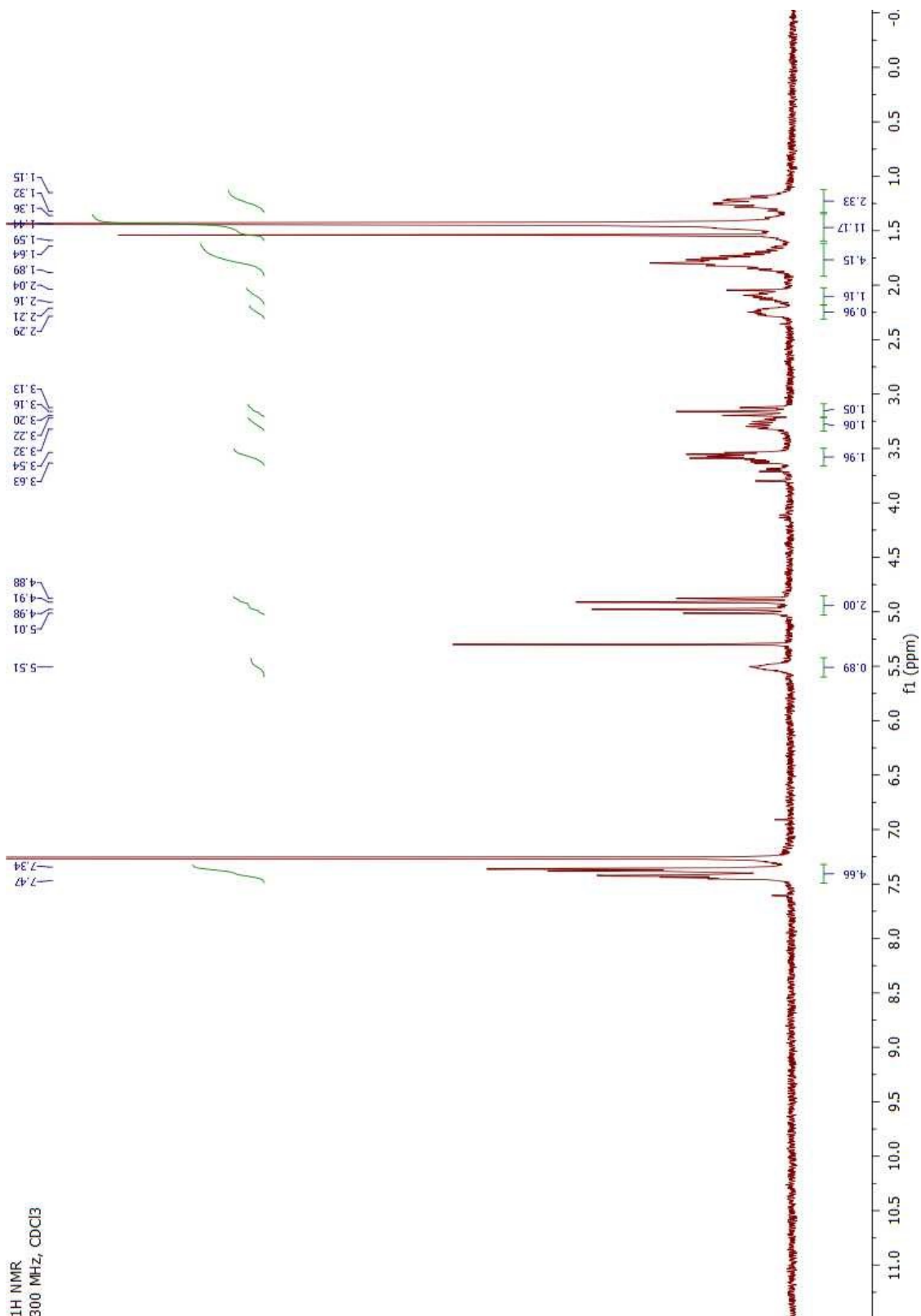
39.35
37.52



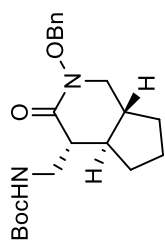
***t*-Butyl (*rac*-(4*R*,4*aR*,7*aR*)-2-(benzyloxy)-3-oxotetrahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]pyridin-4-yl)methylcarbamate (3.115)**



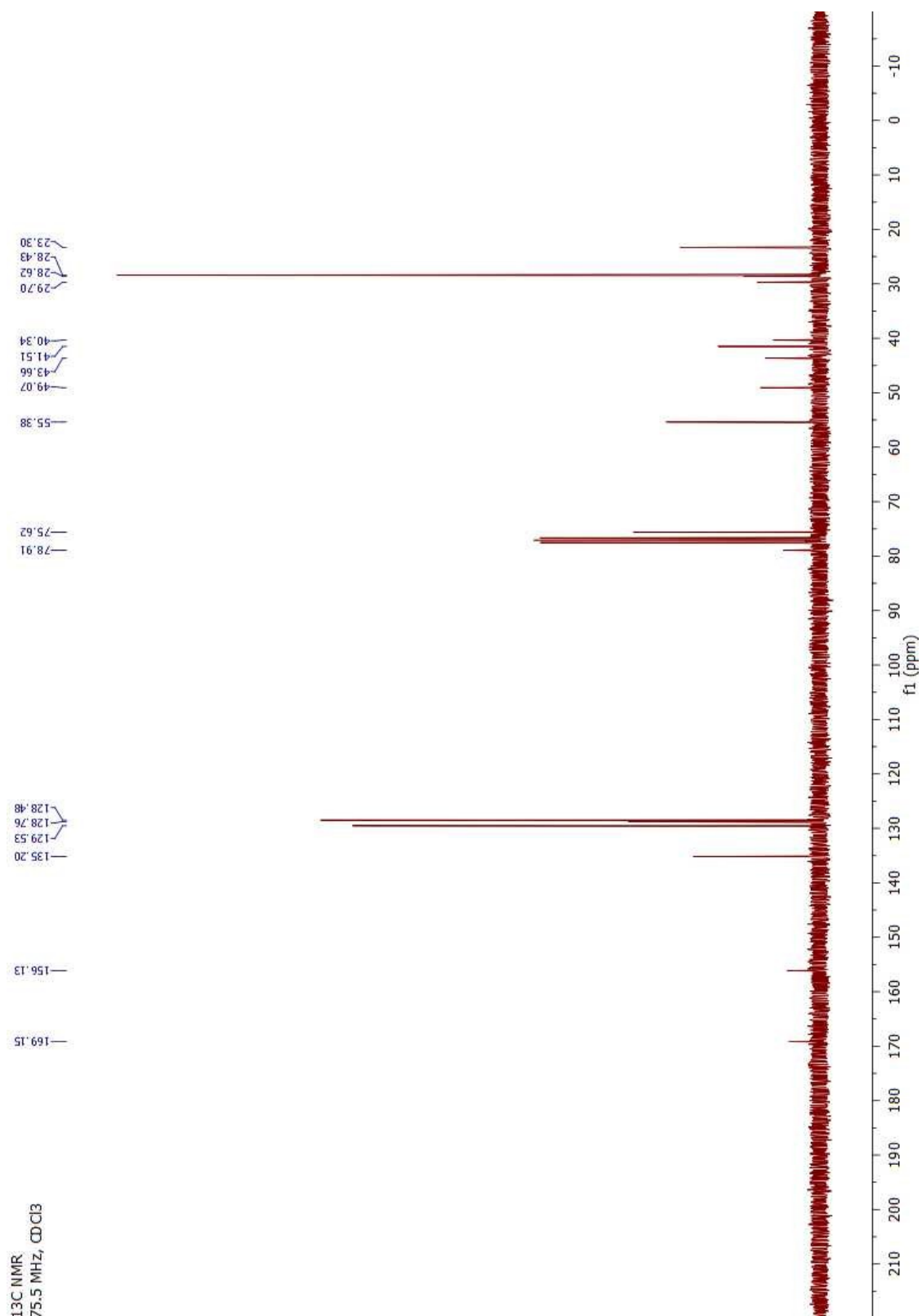
¹H NMR
300 MHz, CDCl₃



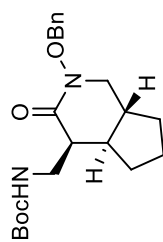
***t*-Butyl (*rac*-(4*R*,4*aR*,7*aR*)-2-(benzyloxy)-3-oxotetrahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]pyridin-4-yl)methylcarbamate (3.115)**



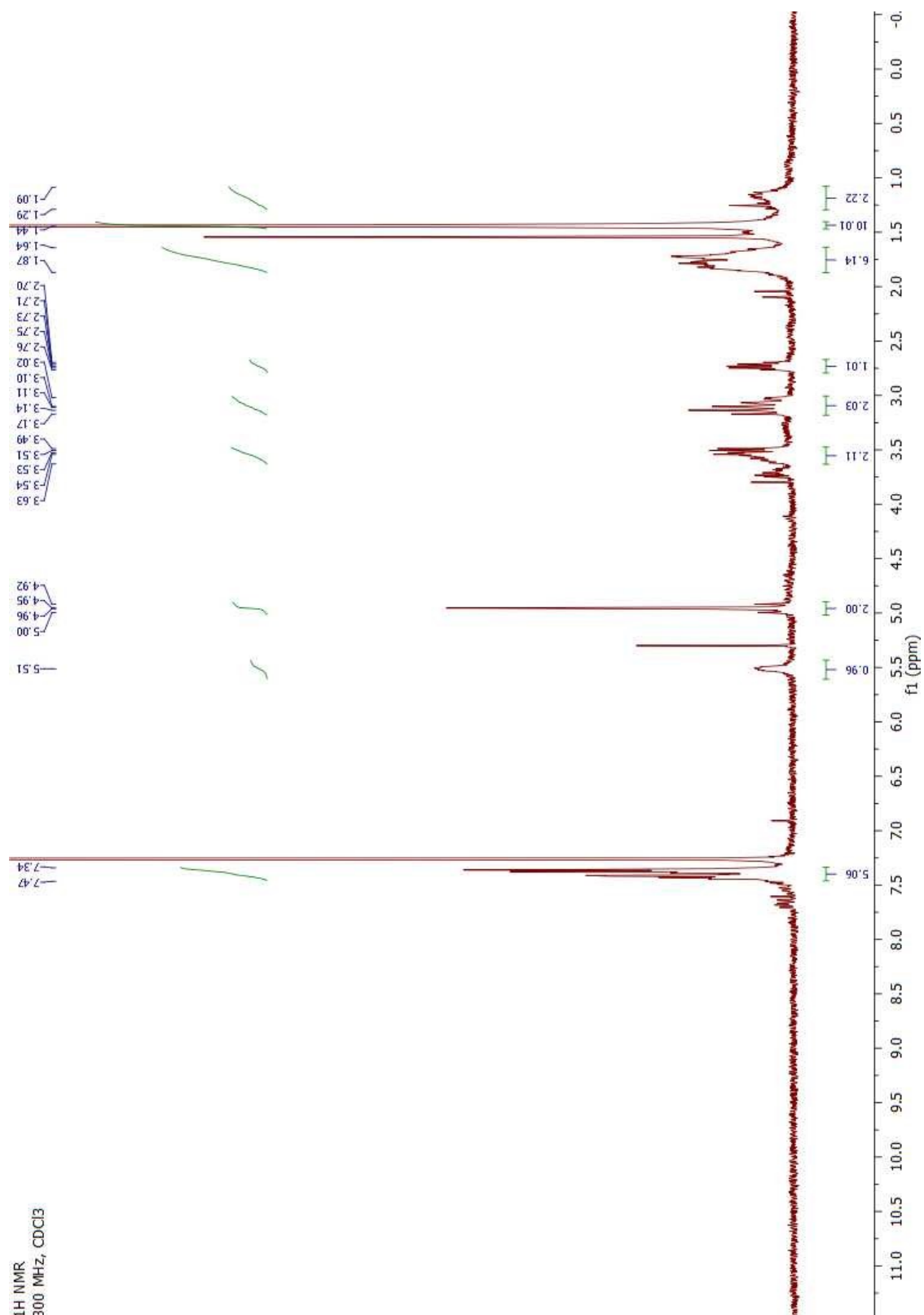
¹³C NMR
75.5 MHz, CDCl₃



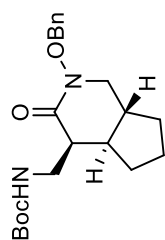
***t*-butyl (*rac*-(4*S*,4*aR*,7*aR*)-2-(benzyloxy)-3-oxotetrahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]pyridin-4-yl)methylcarbamate (3.114)**



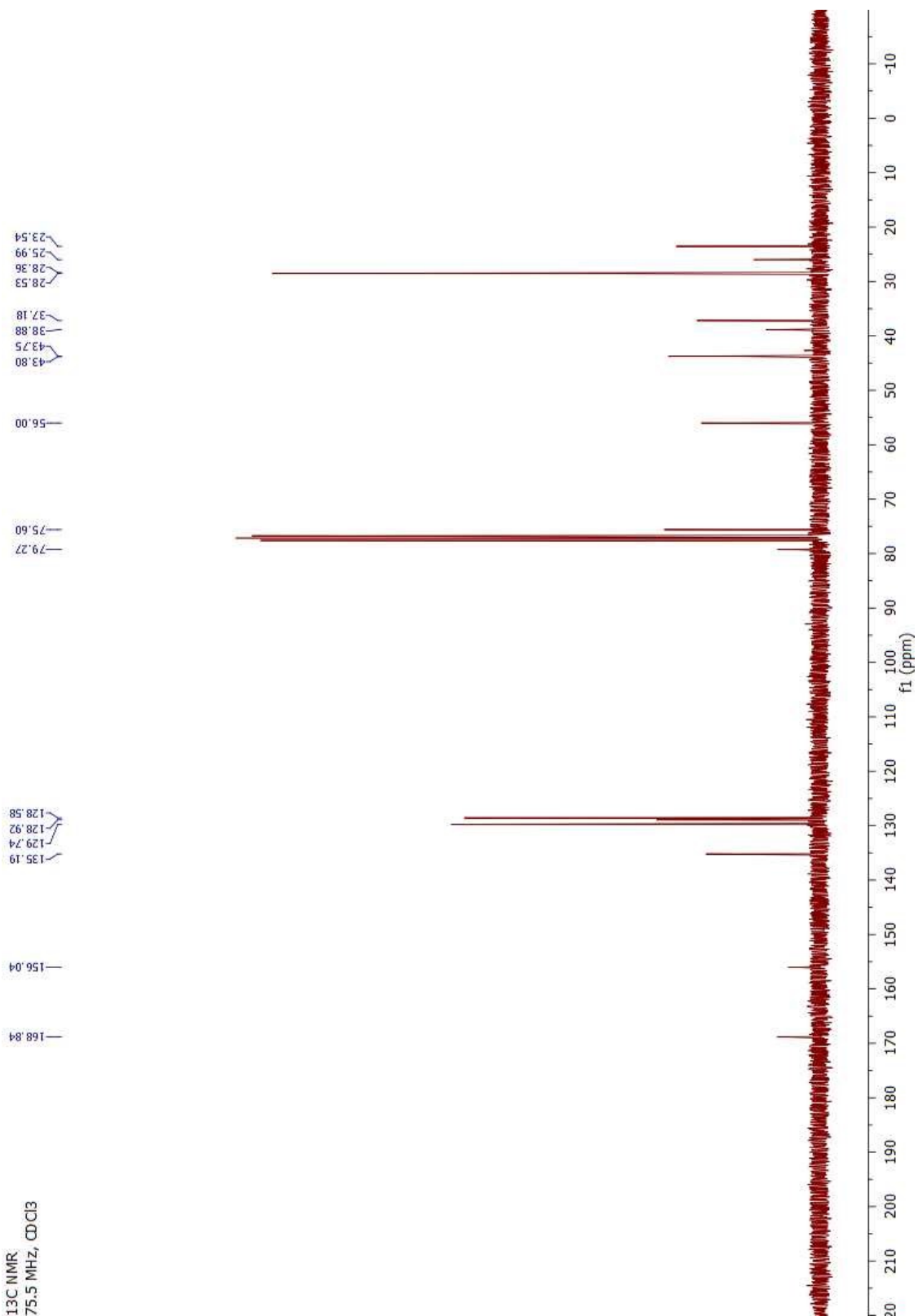
¹H NMR
300 MHz, CDCl₃



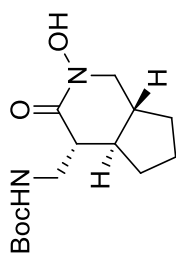
***t*-butyl (*rac*-(4*S*,4*aR*,7*aR*)-2-(benzyloxy)-3-oxotetrahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]pyridin-4-yl)methylcarbamate (3.114)**



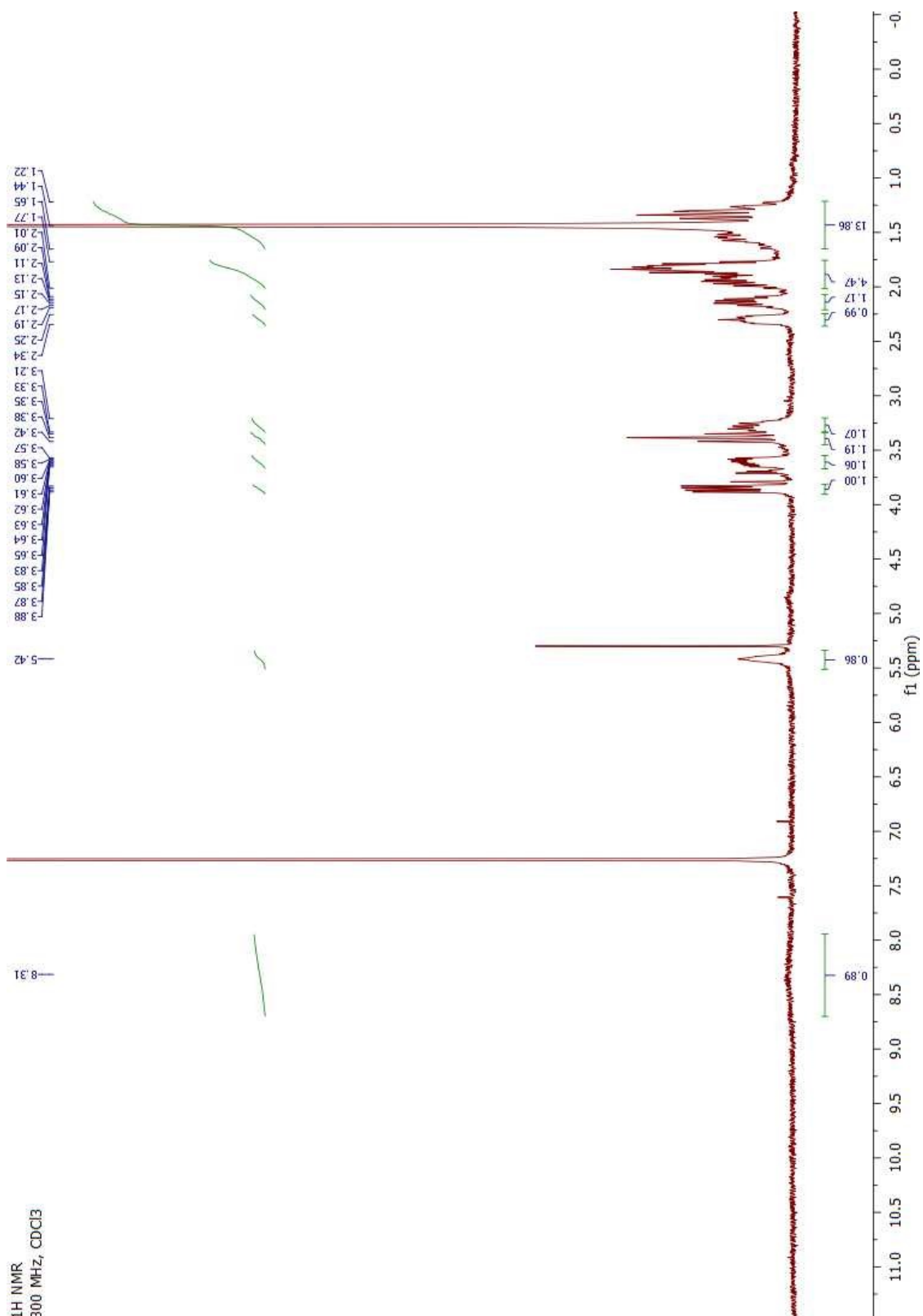
¹³C NMR
75.5 MHz, CDCl₃



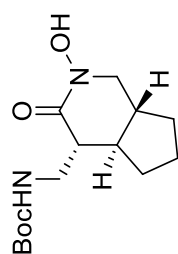
***t*-Butyl (*rac*-(4*R*,4*aR*,7*aR*)-2-hydroxy-3-oxotetrahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]pyridin-4-yl)methylcarbamate**



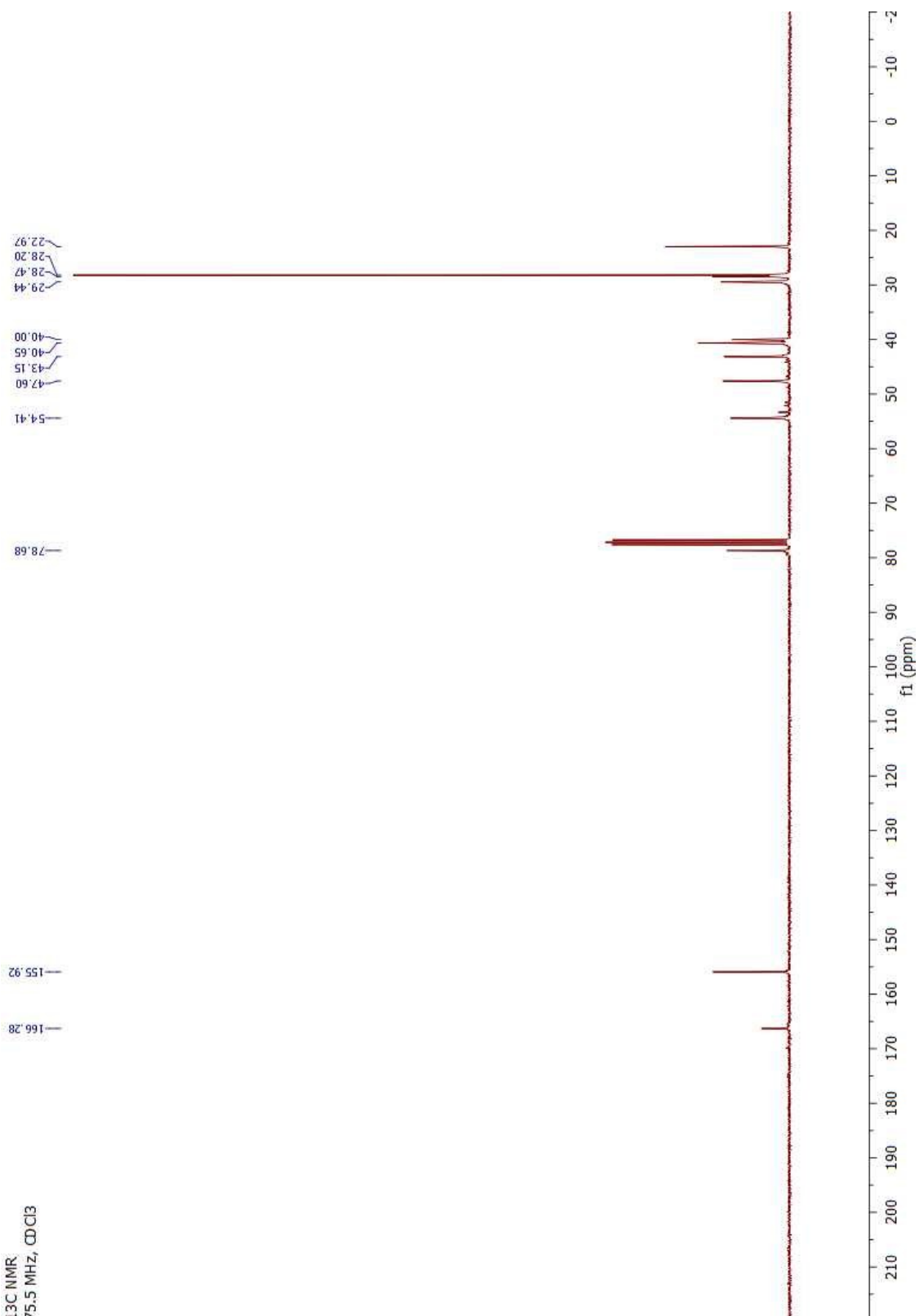
¹H NMR
300 MHz, CDCl₃



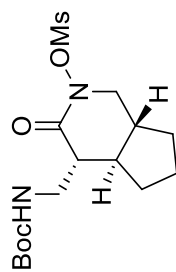
***t*-Butyl (*rac*-(4*R*,4*aR*,7*aR*)-2-hydroxy-3-oxotetrahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]pyridin-4-yl)methylcarbamate**



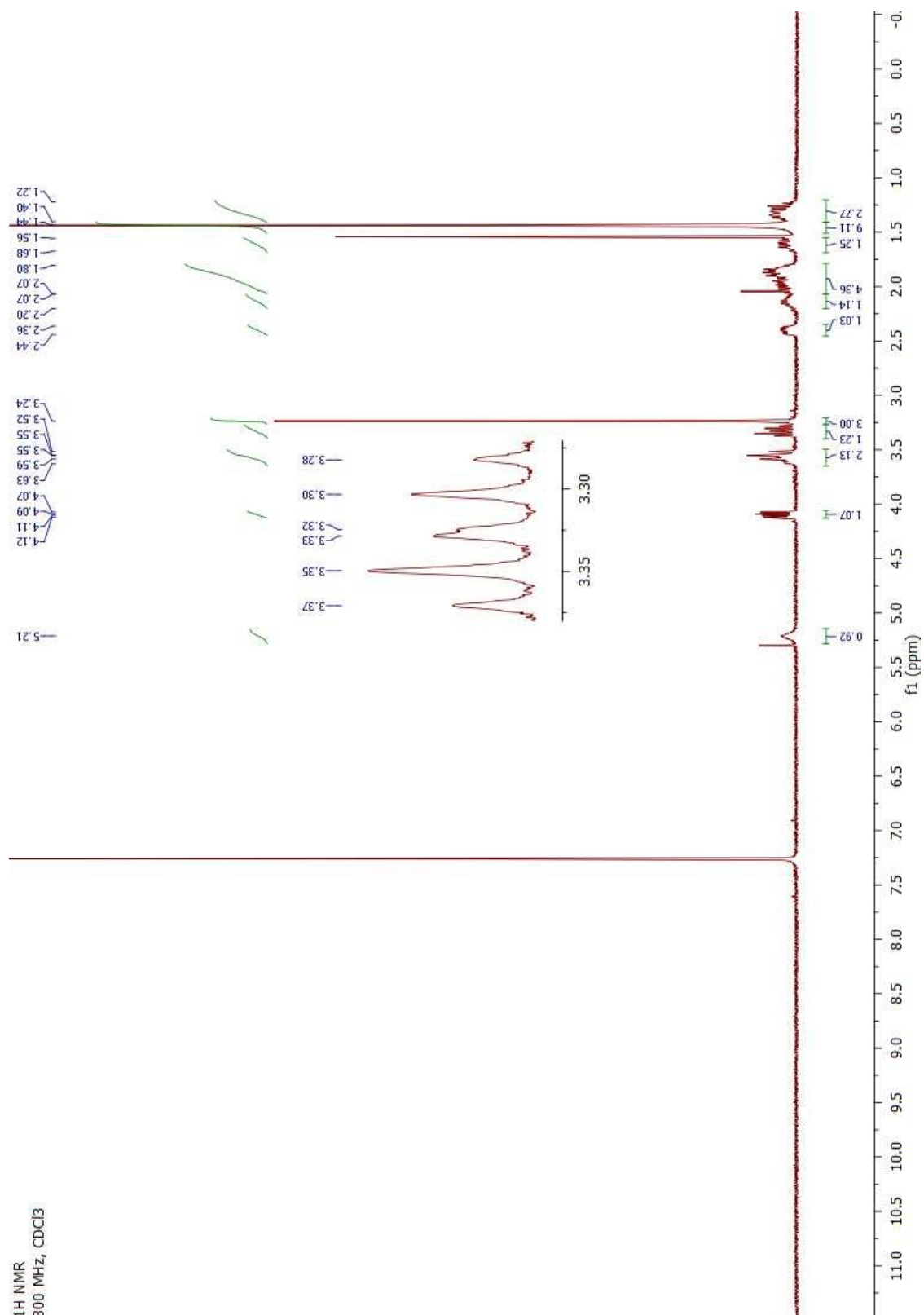
¹³C NMR:
75.5 MHz, CDCl₃



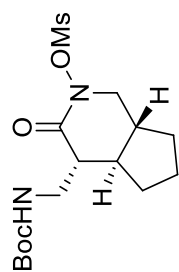
***t*-Butyl (*rac*-(4*R*,4*aR*,7*aR*)-2-(mesyloxy)-3-oxotetrahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]pyridin-4-yl)methylcarbamate (3.116)**



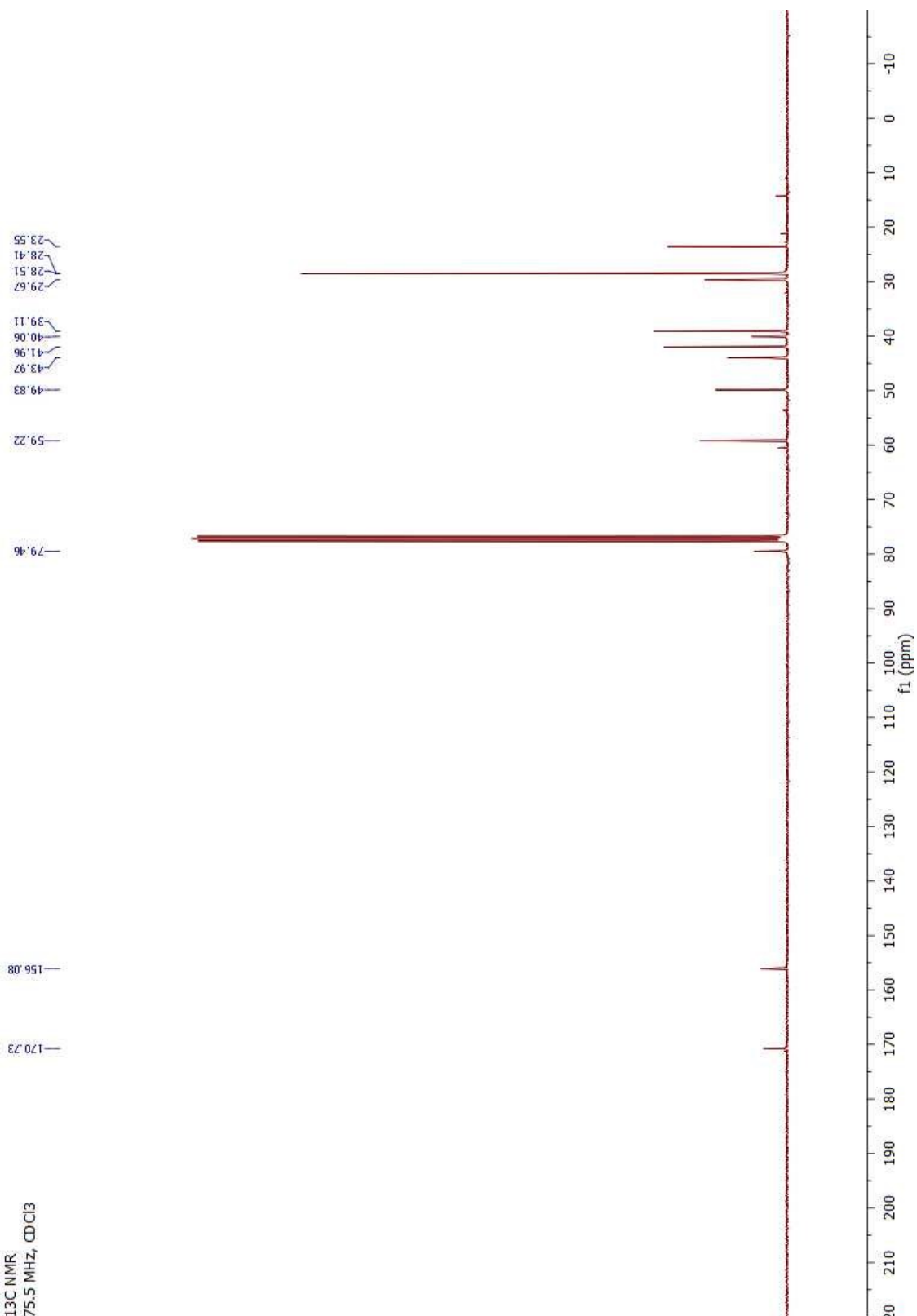
¹H NMR
300 MHz, CDCl₃



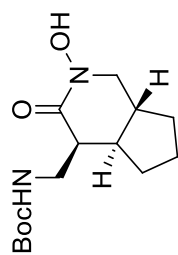
***t*-Butyl (*rac*-(4*R*,4*aR*,7*aR*)-2-(mesyloxy)-3-oxotetrahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]pyridin-4-yl)methylcarbamate (3.116)**



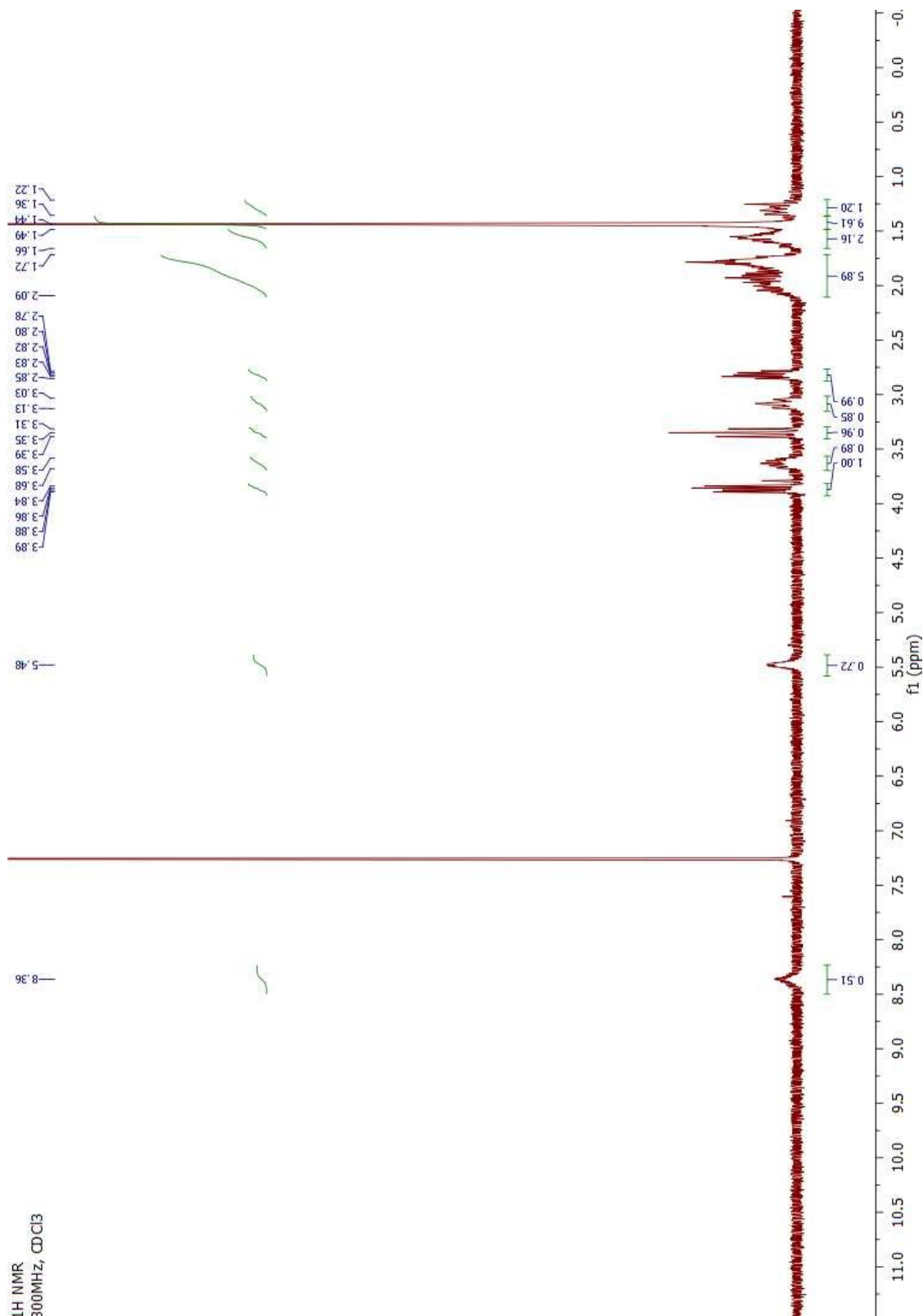
¹³C NMR
75.5 MHz, CDCl₃



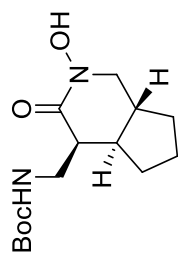
***t*-Butyl (*rac*-(4*S*,4*aR*,7*aR*)-2-hydroxy-3-oxotetrahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]pyridin-4-yl)methylcarbamate**



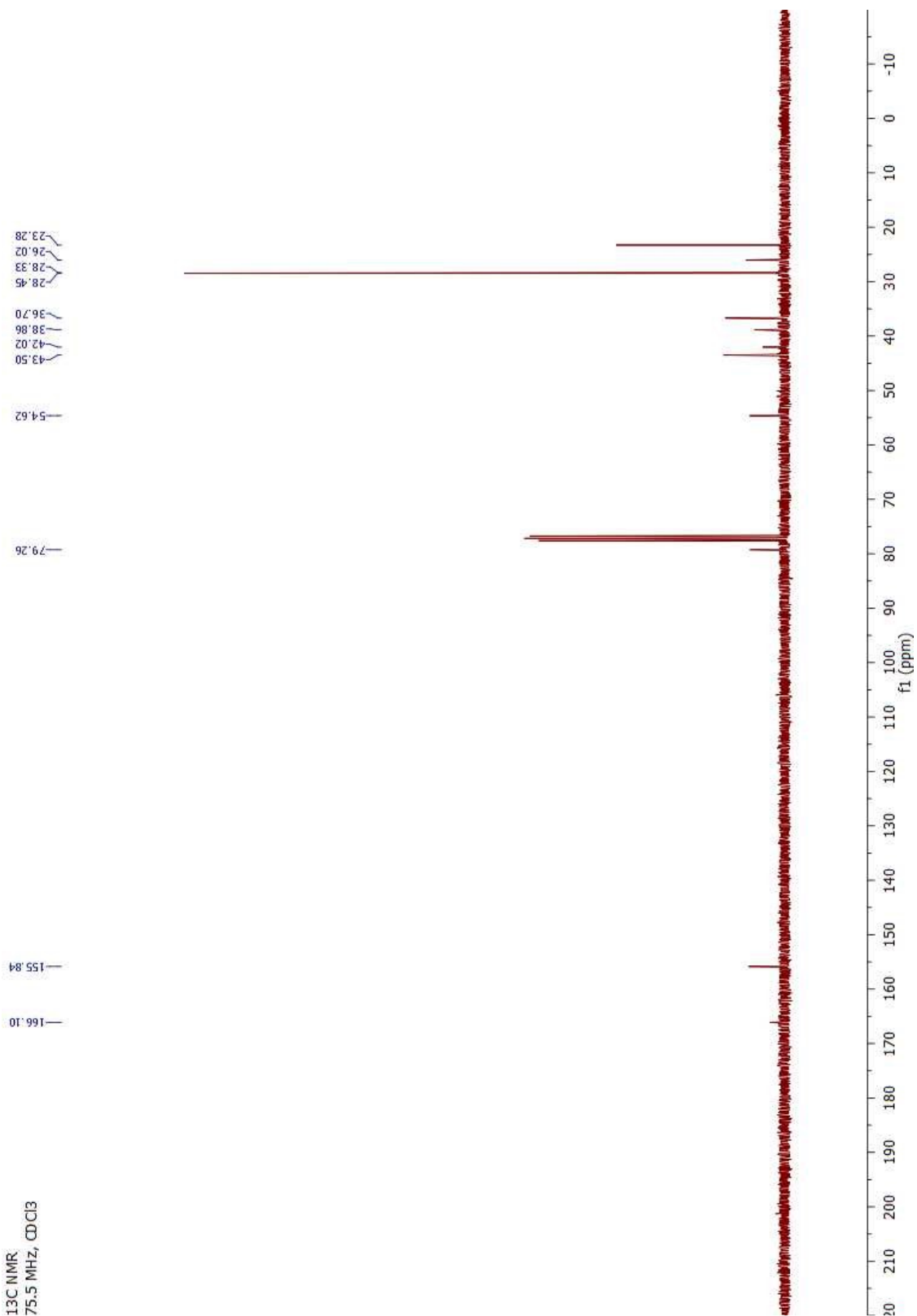
¹H NMR
300MHz, CDCl₃



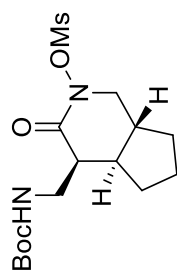
***t*-Butyl (*rac*-(4*S*,4*aR*,7*aR*)-2-hydroxy-3-oxotetrahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]pyridin-4-yl)methylcarbamate**



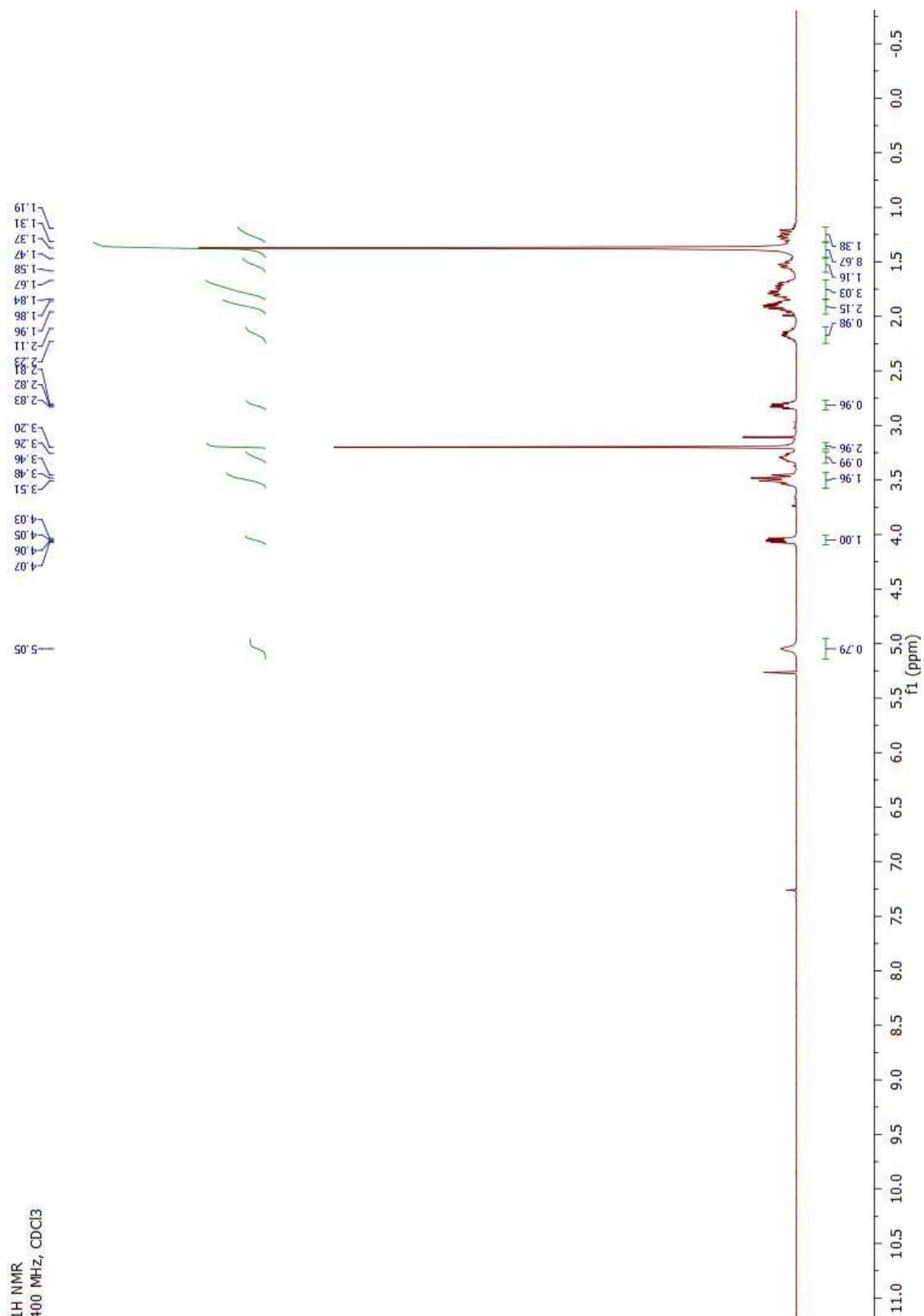
¹³C NMR:
75.5 MHz, CDCl₃



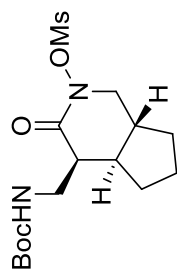
***t*-Butyl (*rac*-(4*S*,4*aR*,7*aR*)-2-(mesyloxy)-3-oxotetrahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]pyridin-4-yl)methylcarbamate (3.119)**



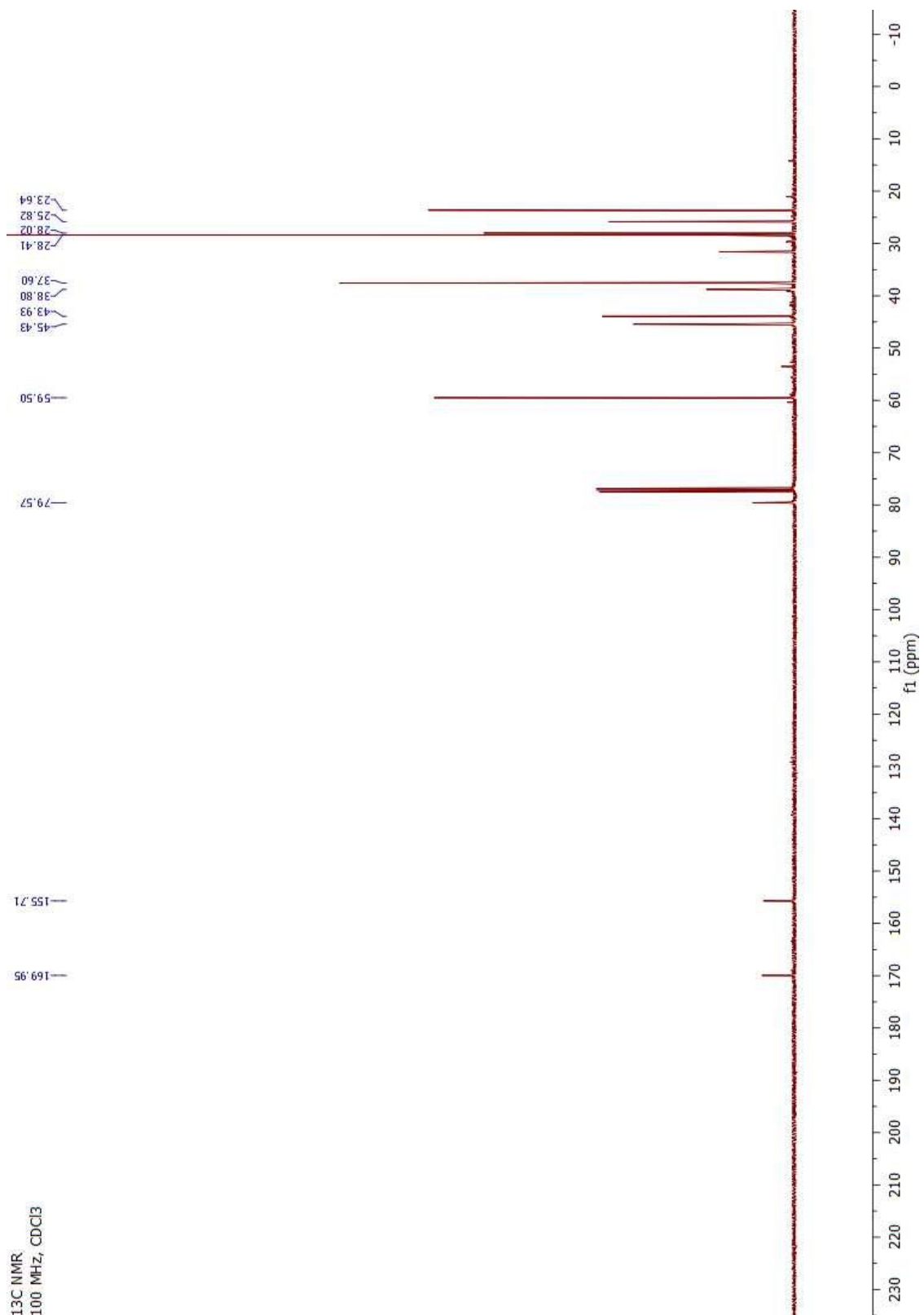
¹H NMR
400 MHz, CDCl₃



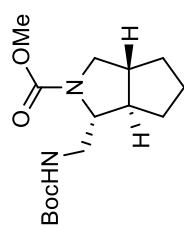
***t*-Butyl (*rac*-(4*S*,4*aR*,7*aR*)-2-(mesyloxy)-3-oxotetrahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]pyridin-4-yl)methylcarbamate (3.119)**



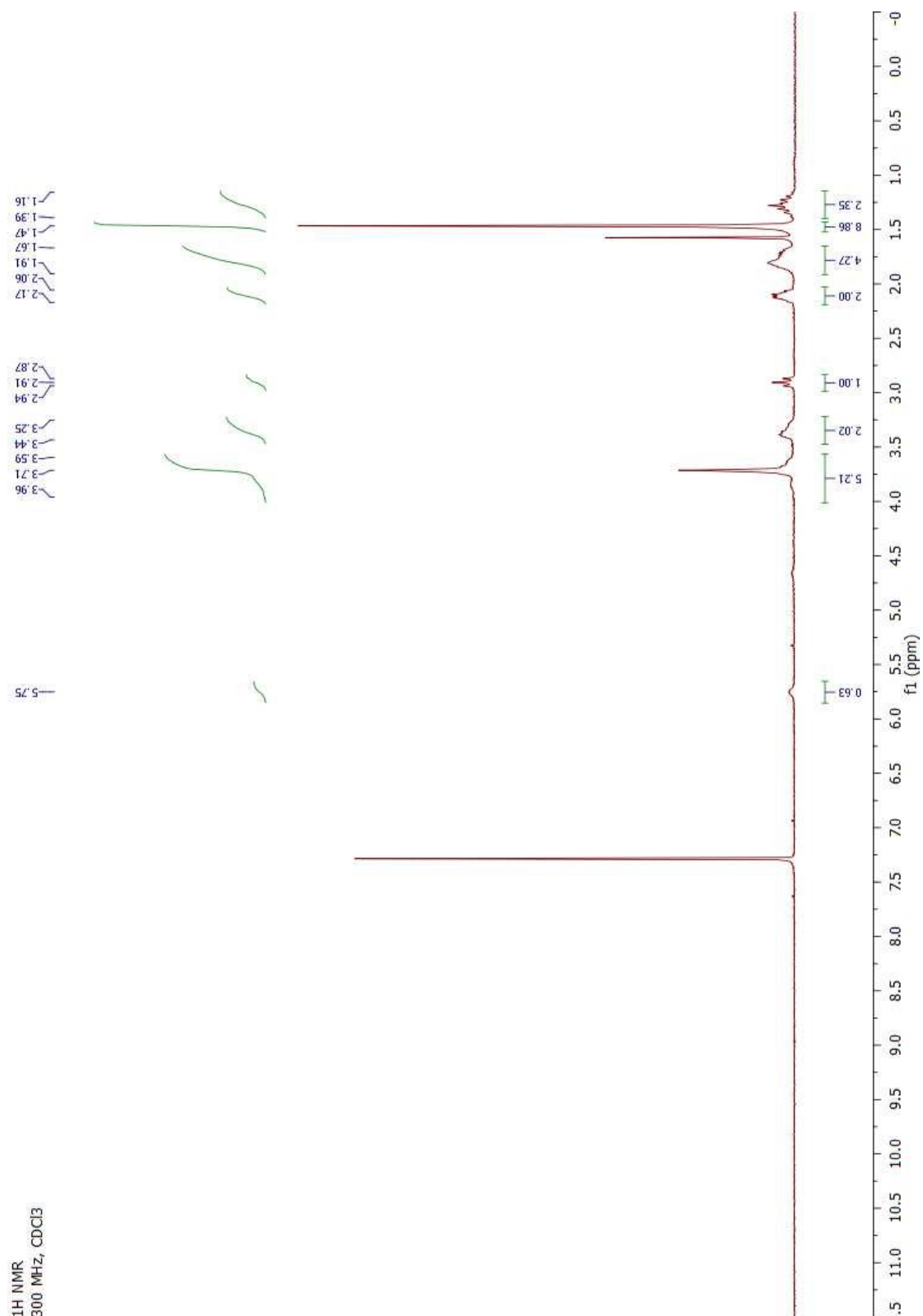
¹³C NMR
100 MHz, CDCl₃



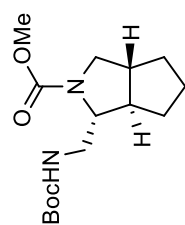
***rac*-(1*R*,3*aR*,6*aR*)-Methyl 1-((*t*-butoxycarbonylamino)methyl)tetrahydrocyclopenta[*c*] pyrrole-2(1*H*)-carboxylate (3.117)**



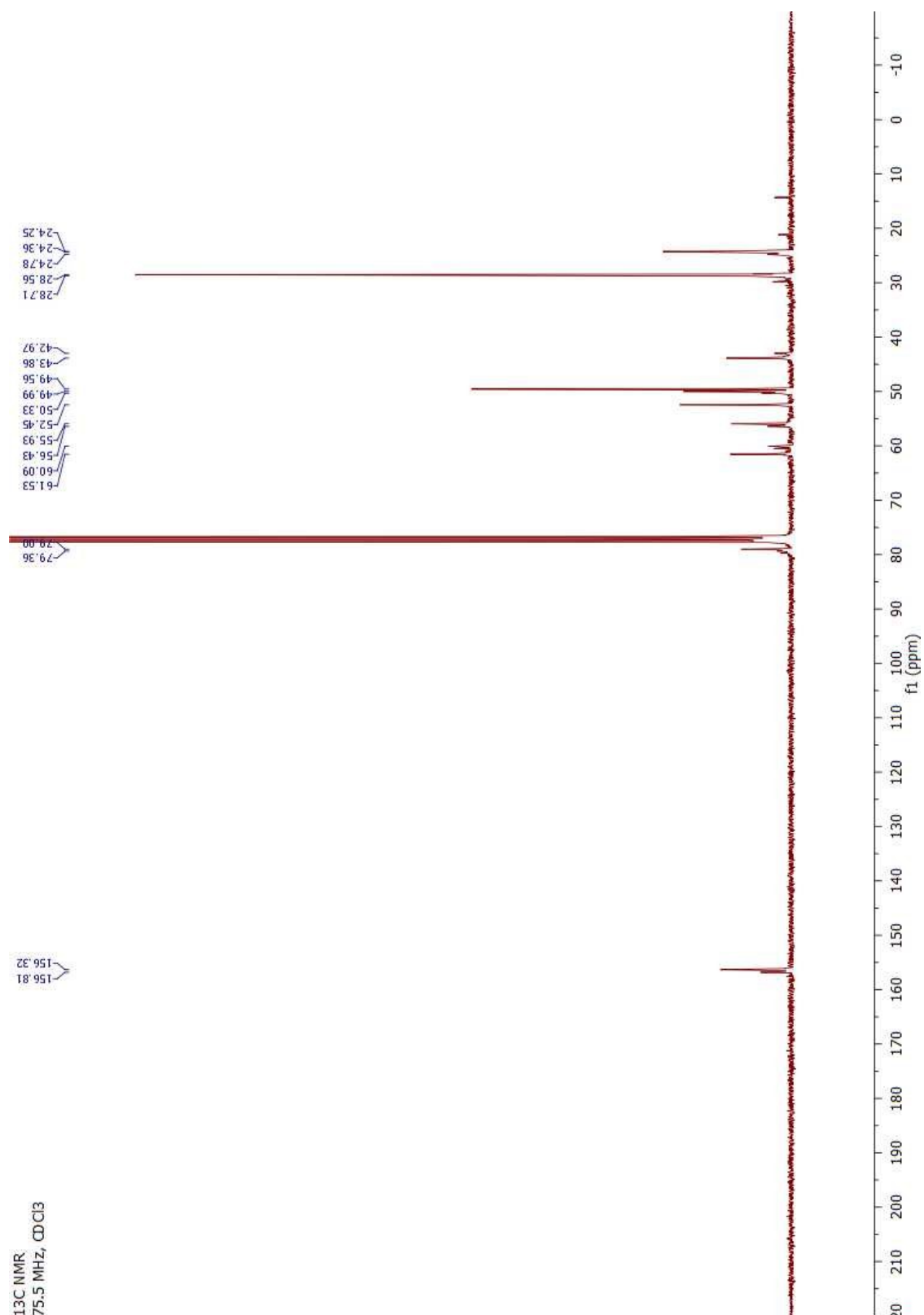
¹H NMR
300 MHz, CDCl₃



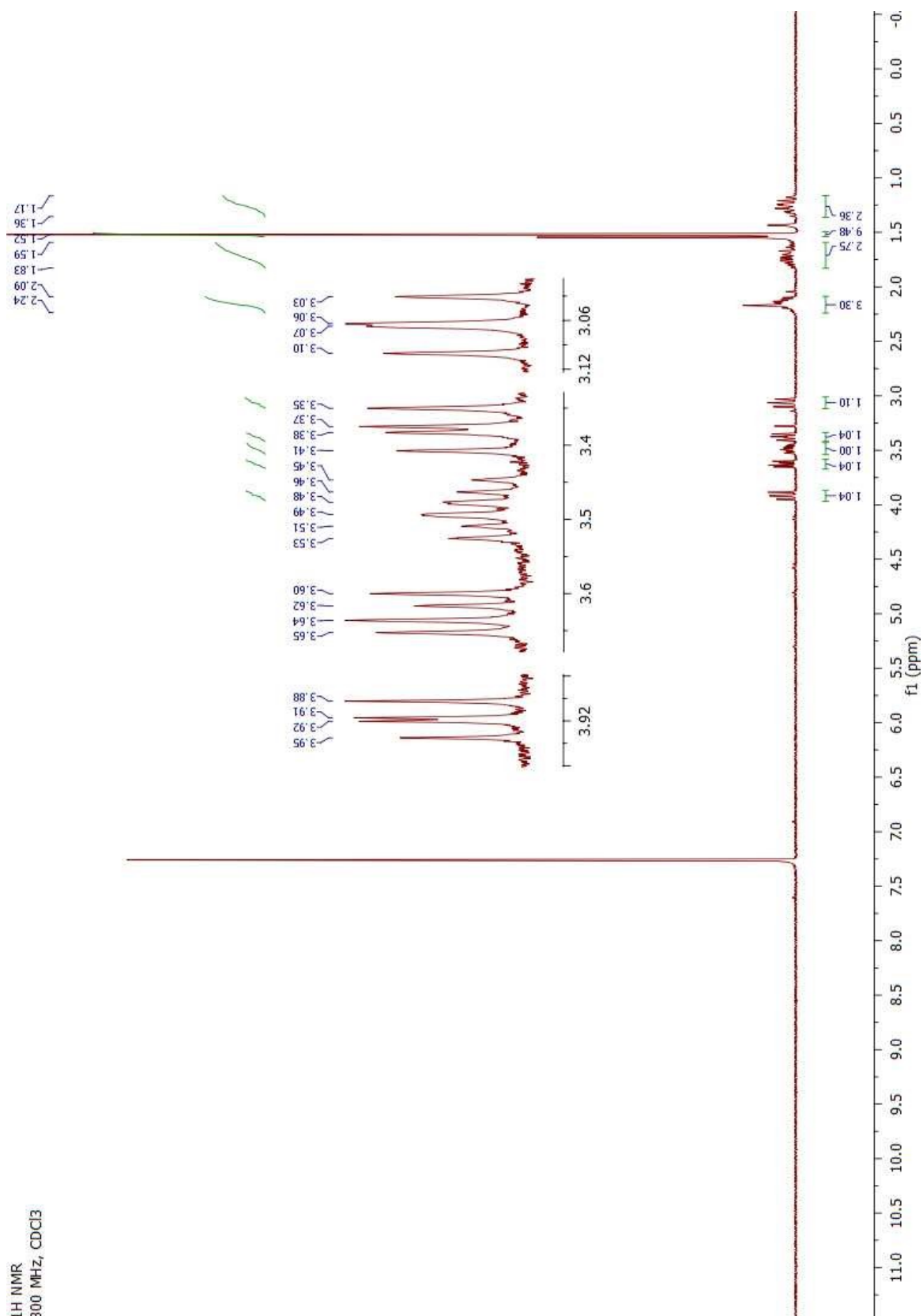
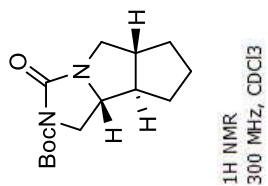
***rac*-(1*R*,3*aR*,6*aR*)-Methyl 1-((*t*-butoxycarbonylamino)methyl)tetrahydrocyclopenta[*c*] pyrrole-2(1*H*)-carboxylate (3.117)**



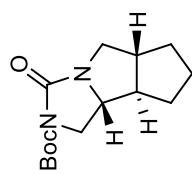
¹³C NMR
75.5 MHz, CDCl₃



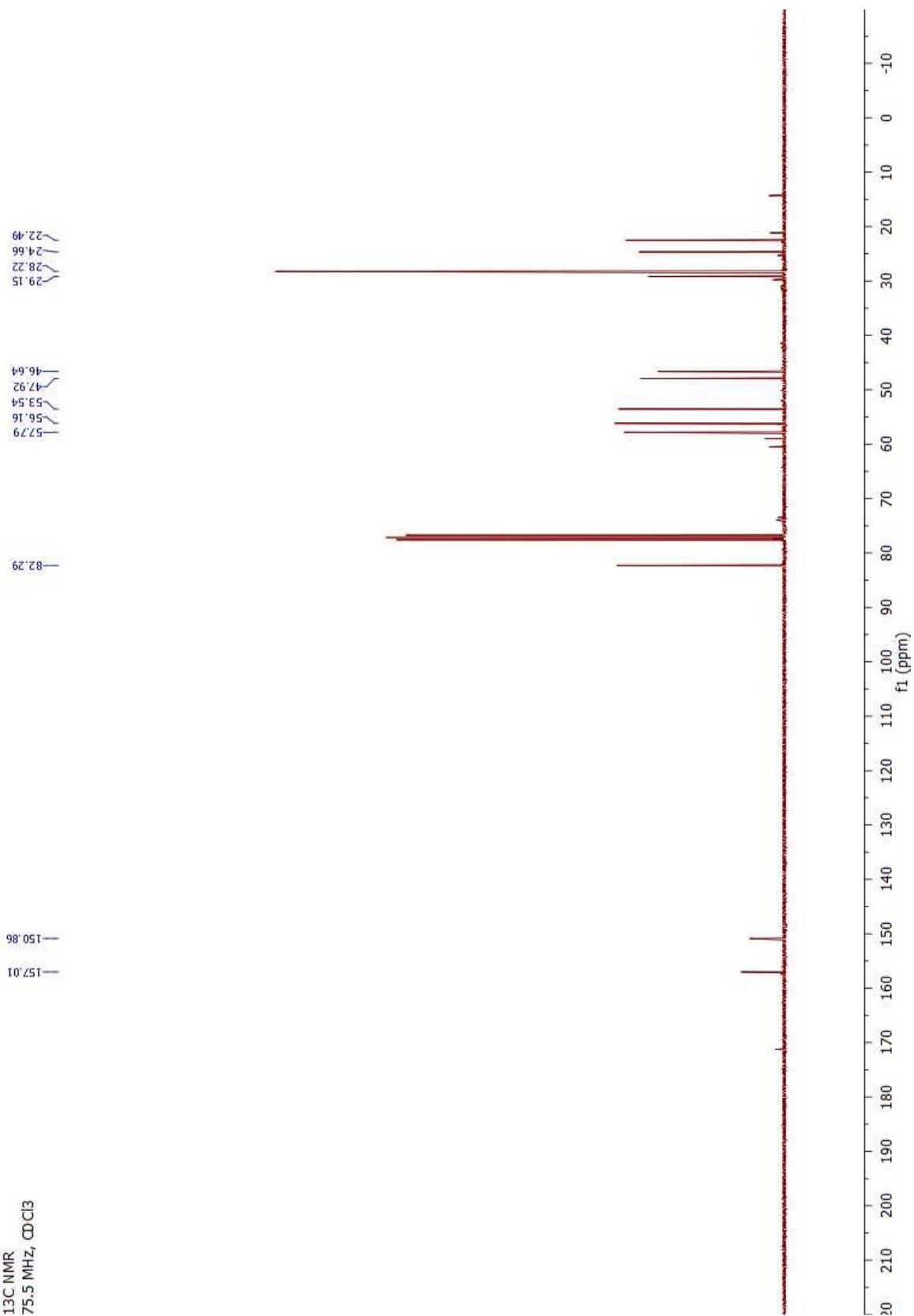
***rac*-(5*aR*,8*aR*,8*bR*)-*t*-butyl 3-oxohexahydro-2-azacyclopenta[*a*]pyrrolizine-2-carboxylate (3.118)**



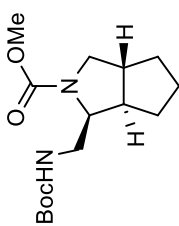
***rac*-(5a*R*,8a*R*,8b*R*)-*t*-butyl 3-oxohexahydro-2-azacyclopenta[*a*]pyrrolizine-2-carboxylate (3.118)**



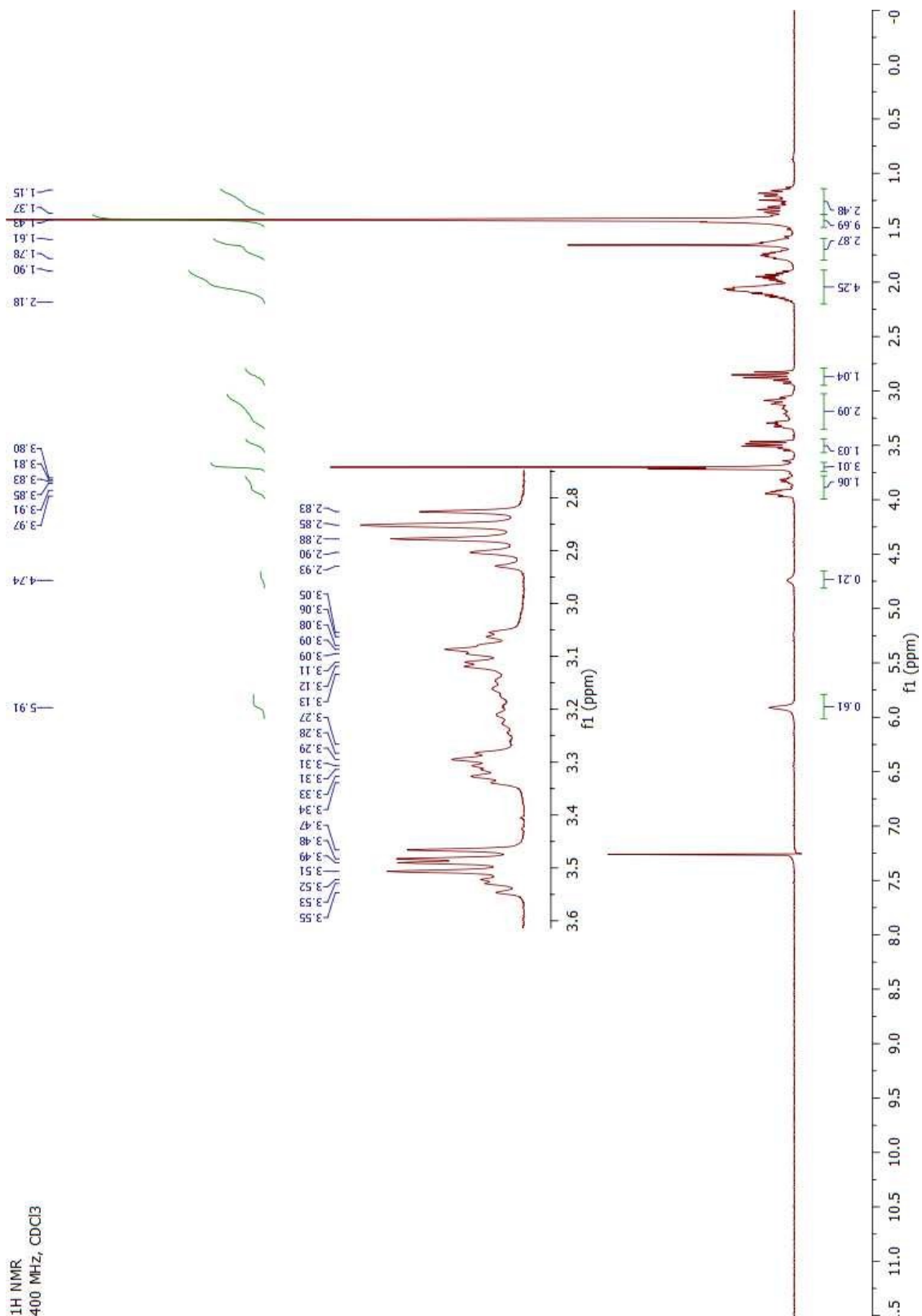
¹³C NMR
75.5 MHz, CDCl₃



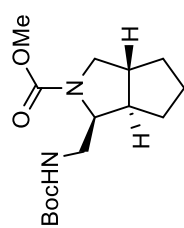
***rac*-(1*S*,3*aR*,6*aR*)-Methyl 1-((*t*-butoxycarbonylamino)methyl)tetrahydrocyclopenta[*c*] pyrrole-2(1*H*)-carboxylate (3.120)**



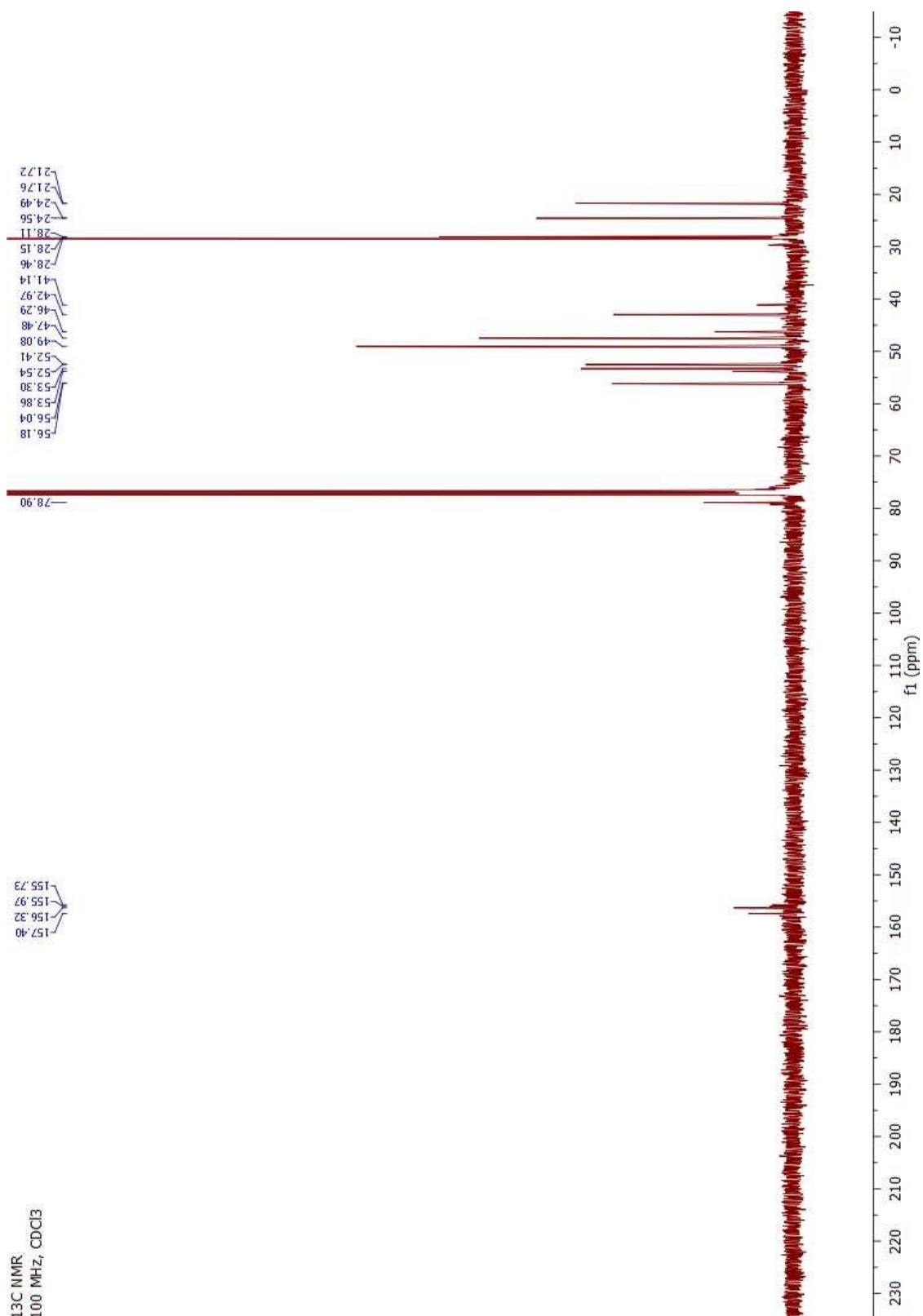
¹H NMR
400 MHz, CDCl₃



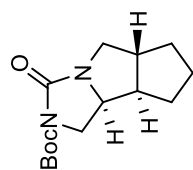
***rac*-(1*S*,3*aR*,6*aR*)-Methyl 1-((*t*-butoxycarbonylamino)methyl)tetrahydrocyclopenta[*c*] pyrrole-2(1*H*)-carboxylate (3.120)**



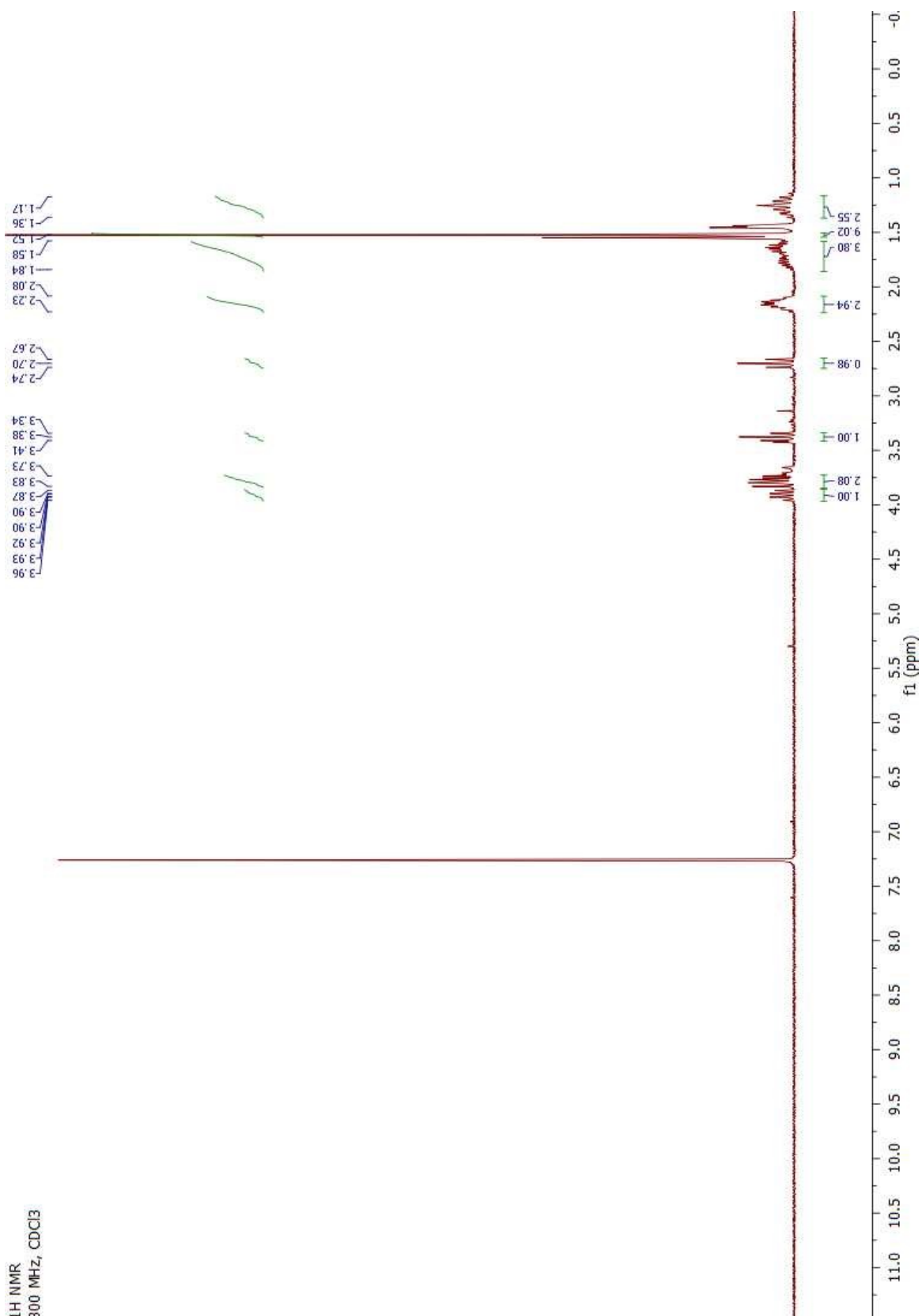
¹³C NMR
100 MHz, CDCl₃



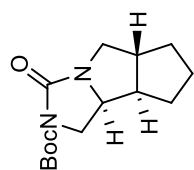
***rac*-(5a*R*,8a*R*,8b*S*)-*t*-butyl 3-oxohexahydro-2-azacyclopenta[*a*]pyrrolizine-2-carboxylate (3.121)**



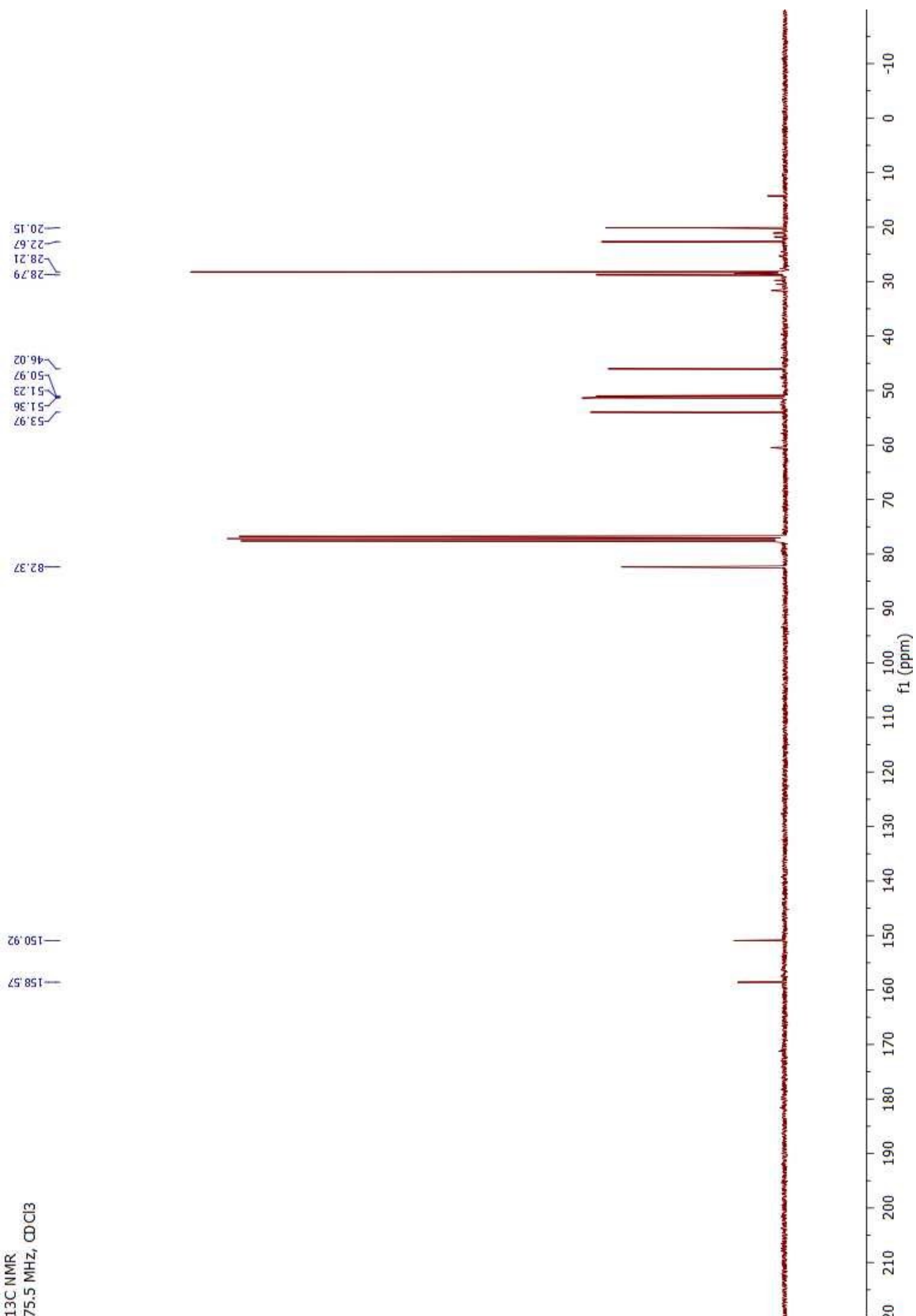
¹H NMR
300 MHz, CDCl₃



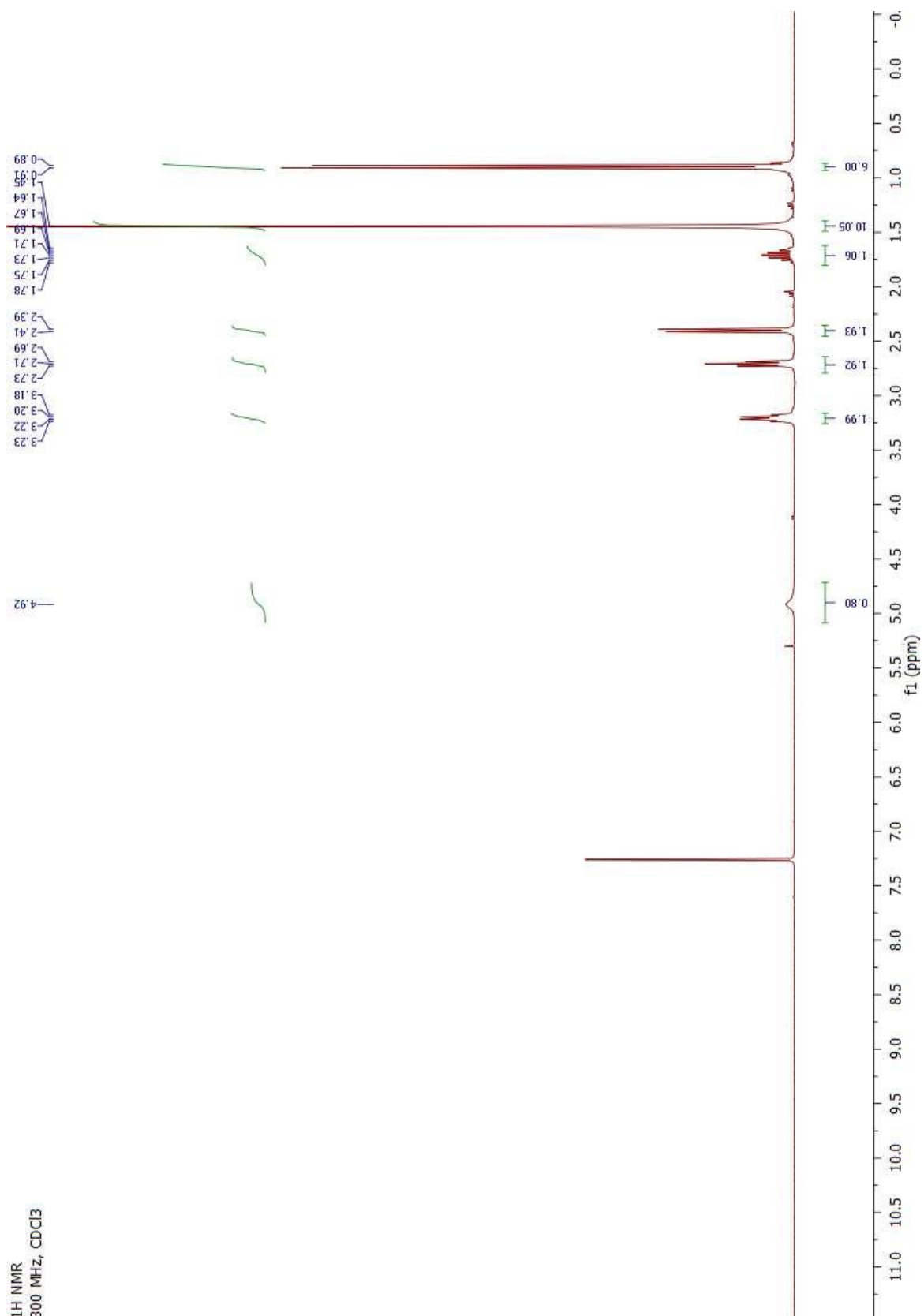
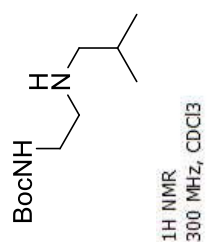
***rac*-(5a*R*,8a*R*,8b*S*)-*t*-butyl 3-oxohexahydro-2-azacyclopenta[*a*]pyrrolizine-2-carboxylate (3.121)**



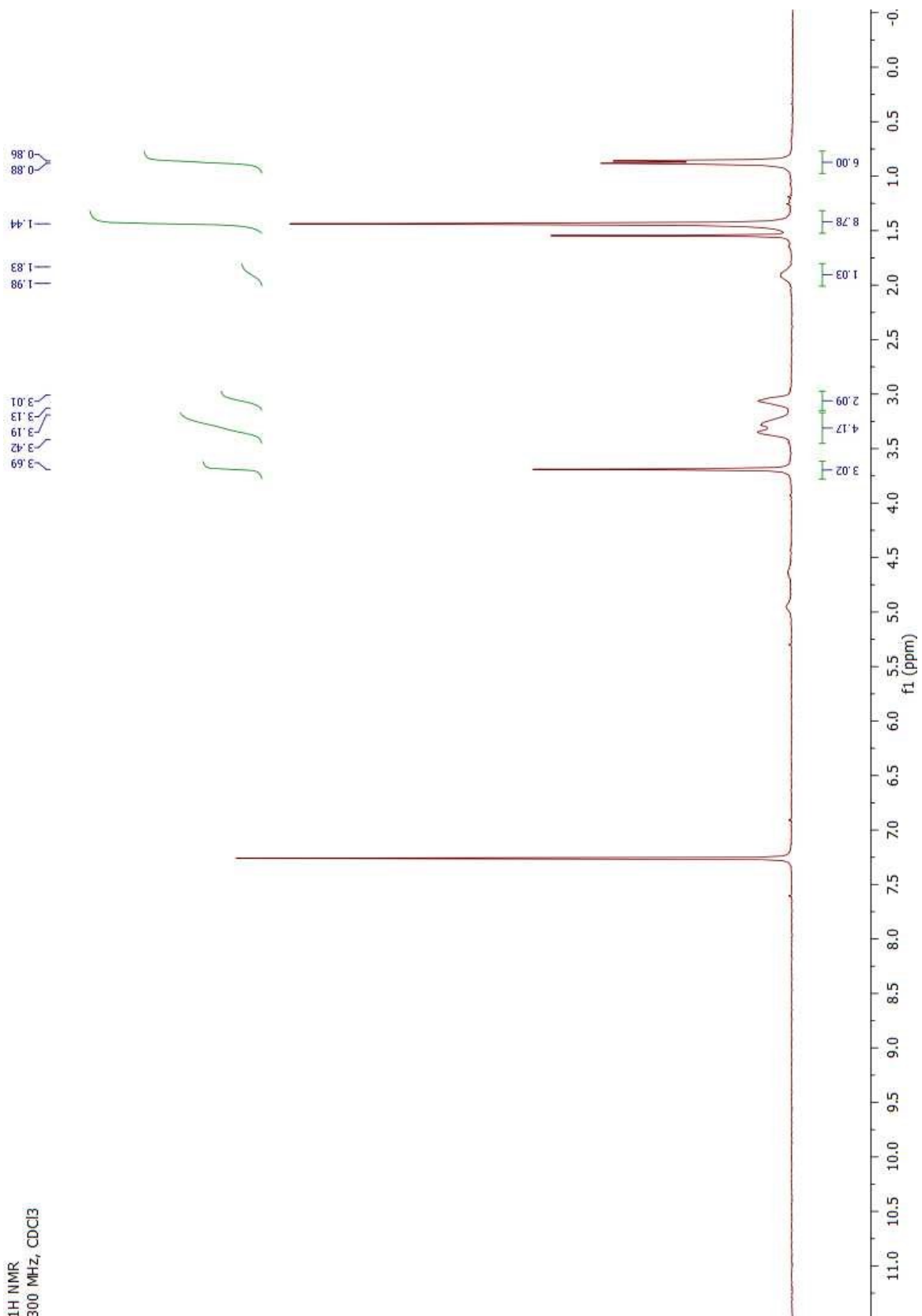
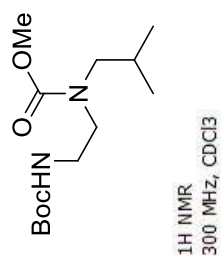
¹³C NMR
75.5 MHz, CDCl₃



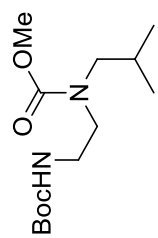
***t*-Butyl 2-(isobutylamino)ethylcarbamate (3.124)**



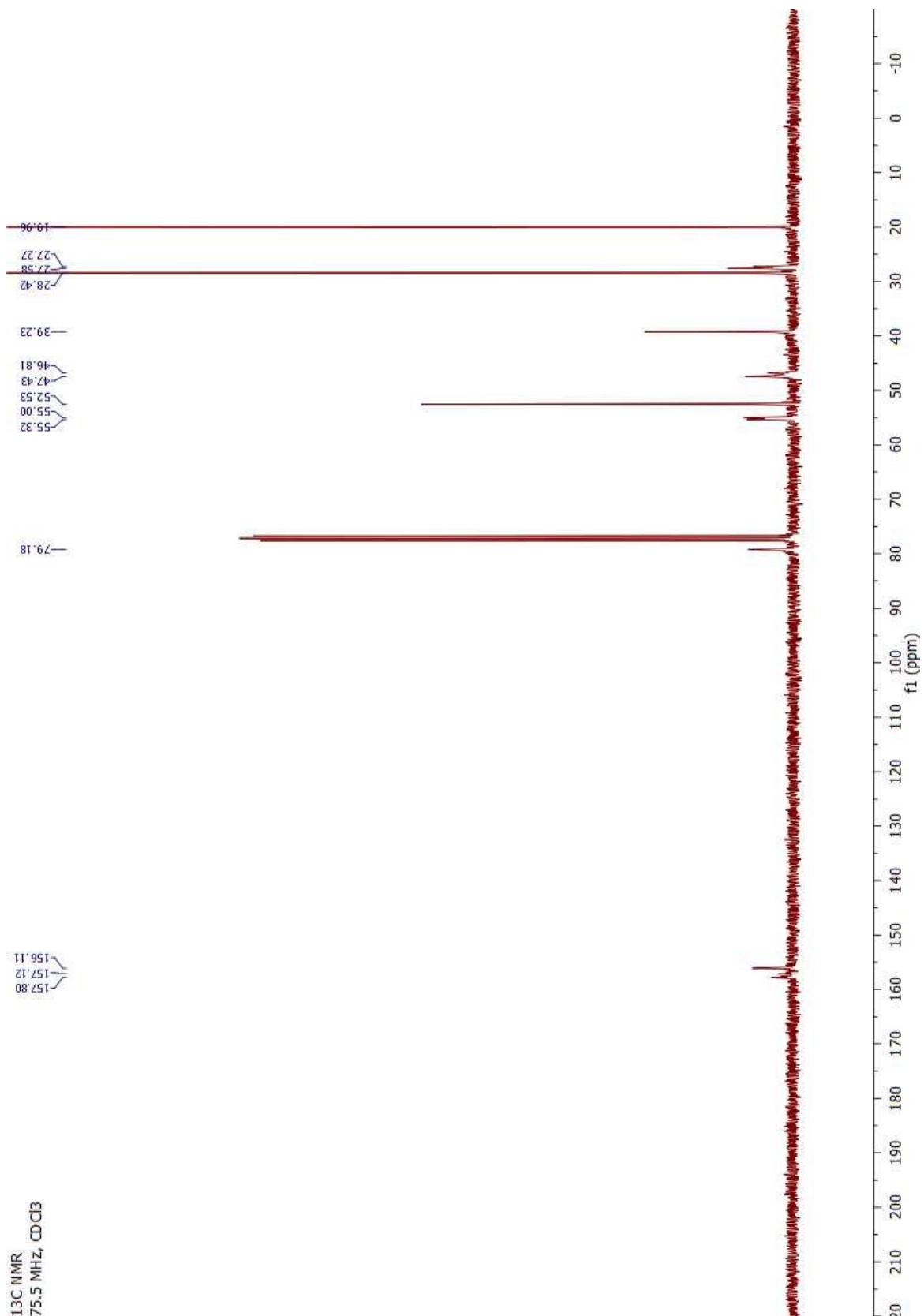
***t*-Butyl 2-(methoxycarbonyl(isobutyl)amino)ethylcarbamate (3.125)**



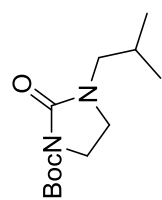
***t*-Butyl 2-(methoxycarbonyl(isobutyl)amino)ethylcarbamate (3.125)**



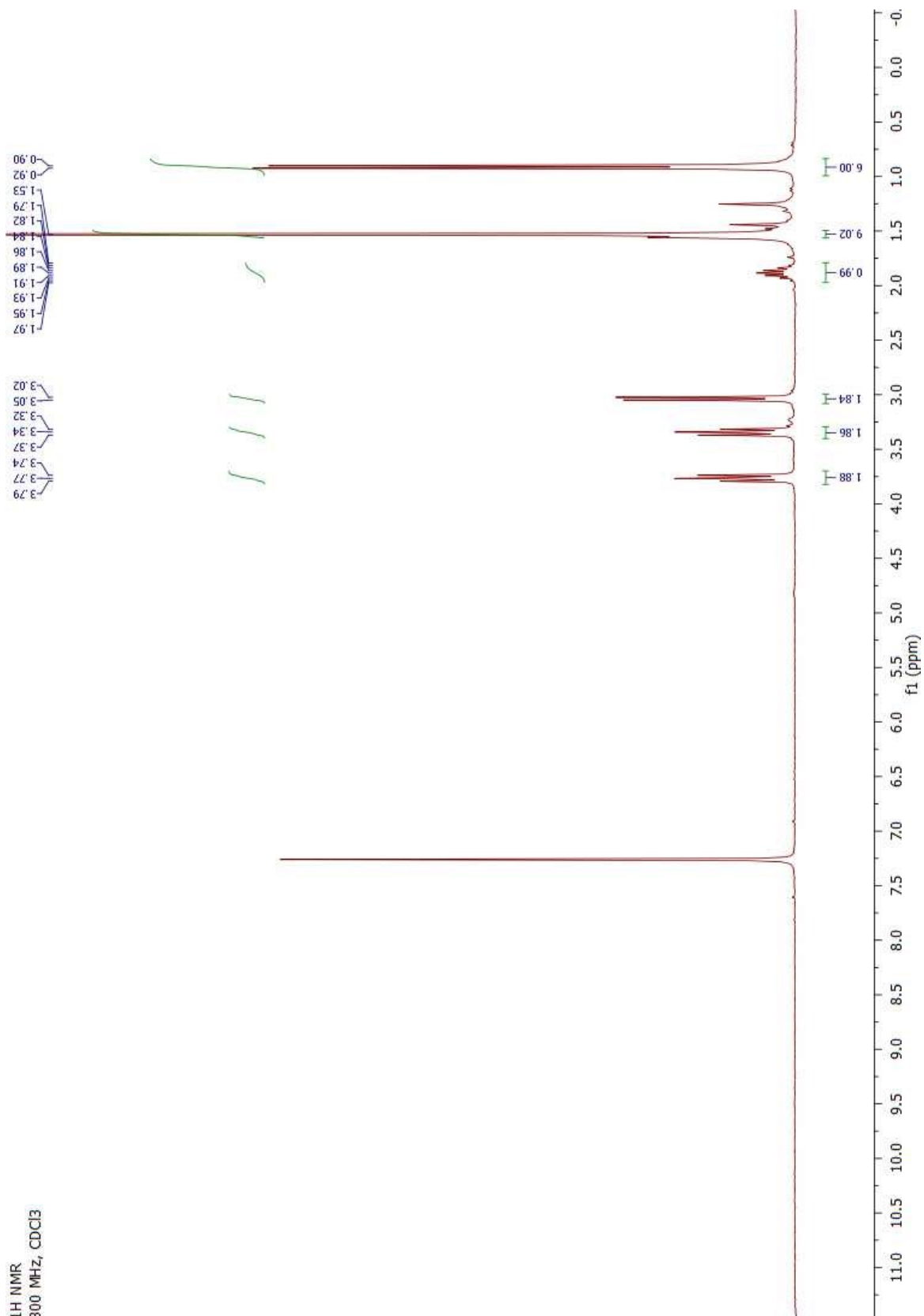
¹³C NMR
75.5 MHz, CDCl₃



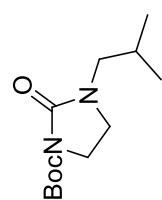
***t*-Butyl 3-isobutyl-2-oxoimidazolidine-1-carboxylate (3.126)**



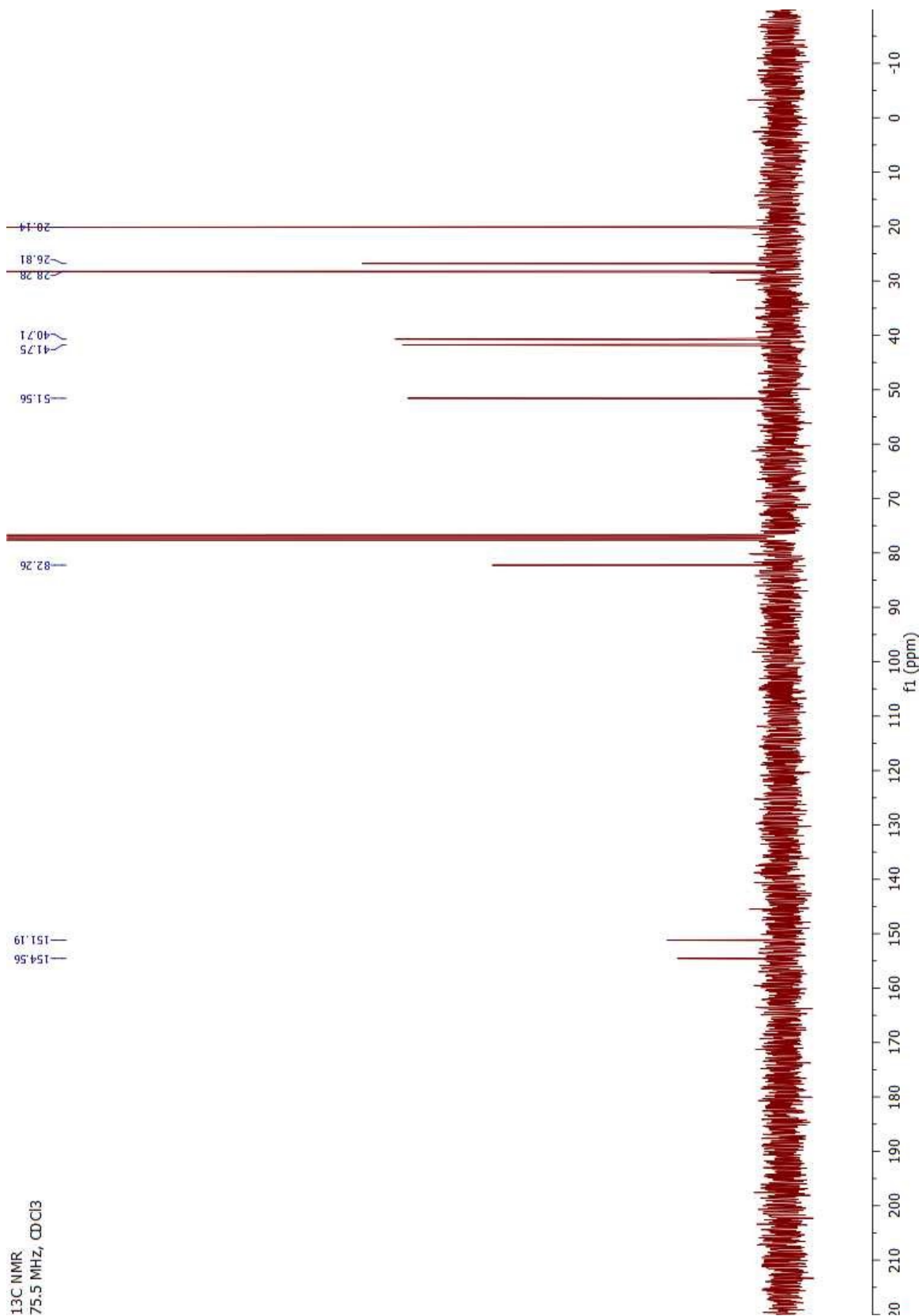
¹H NMR
300 MHz, CDCl₃



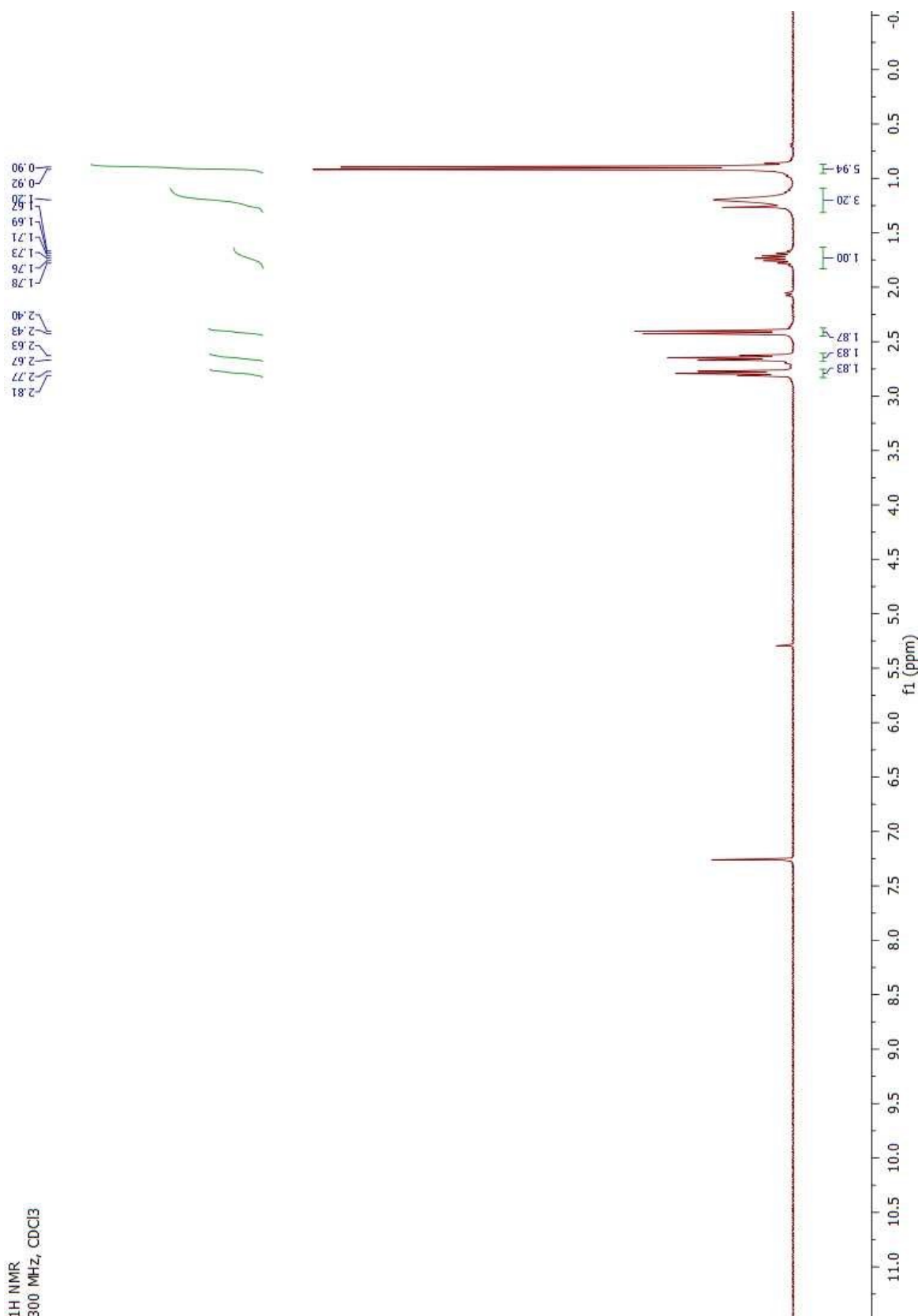
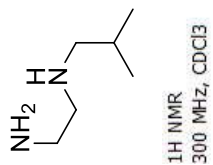
***t*-Butyl 3-isobutyl-2-oxoimidazolidine-1-carboxylate (3.126)**



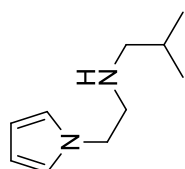
¹³C NMR
75.5 MHz, CDCl₃



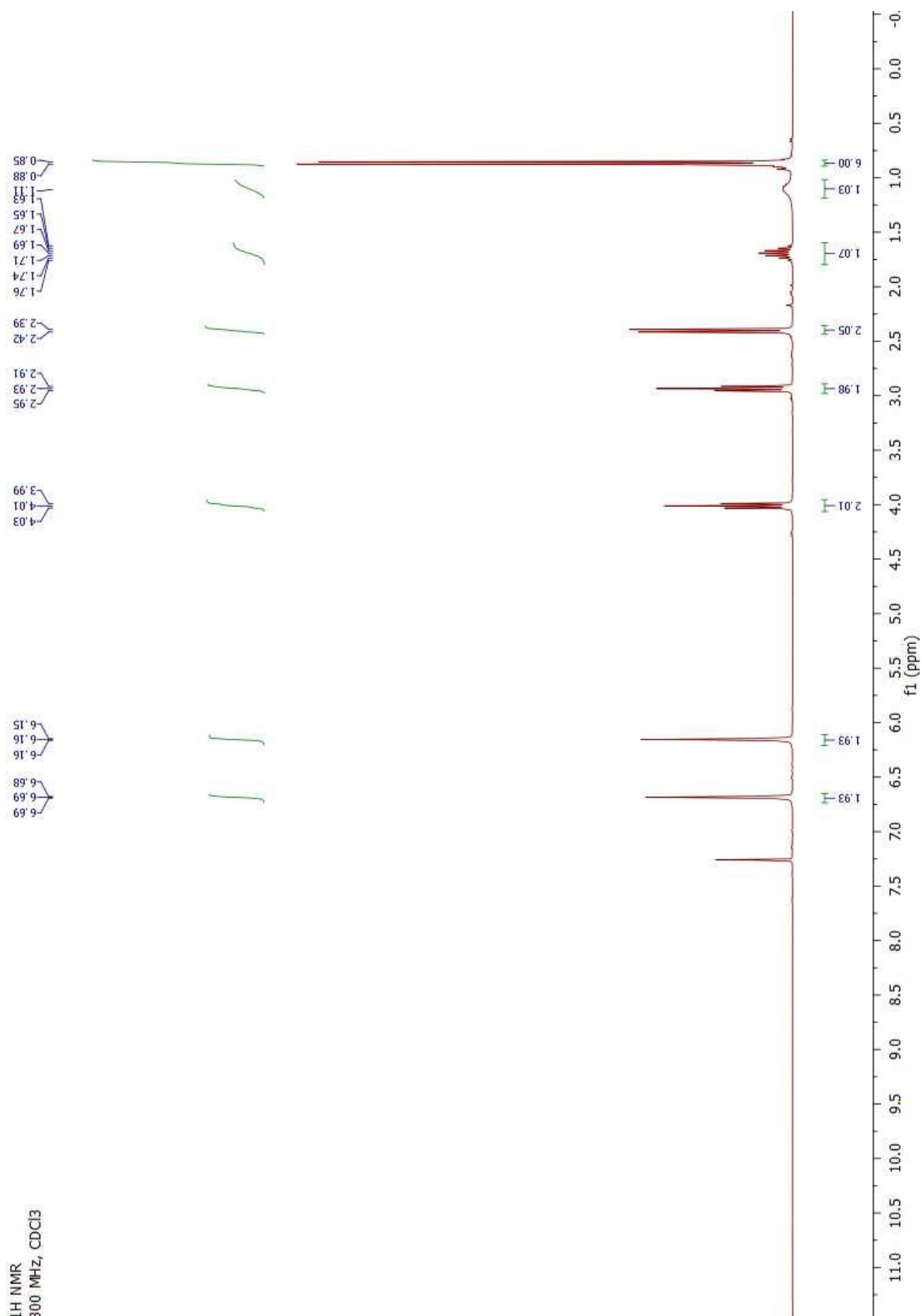
***N*¹-Isobutylethane-1,2-diamine (3.127)**



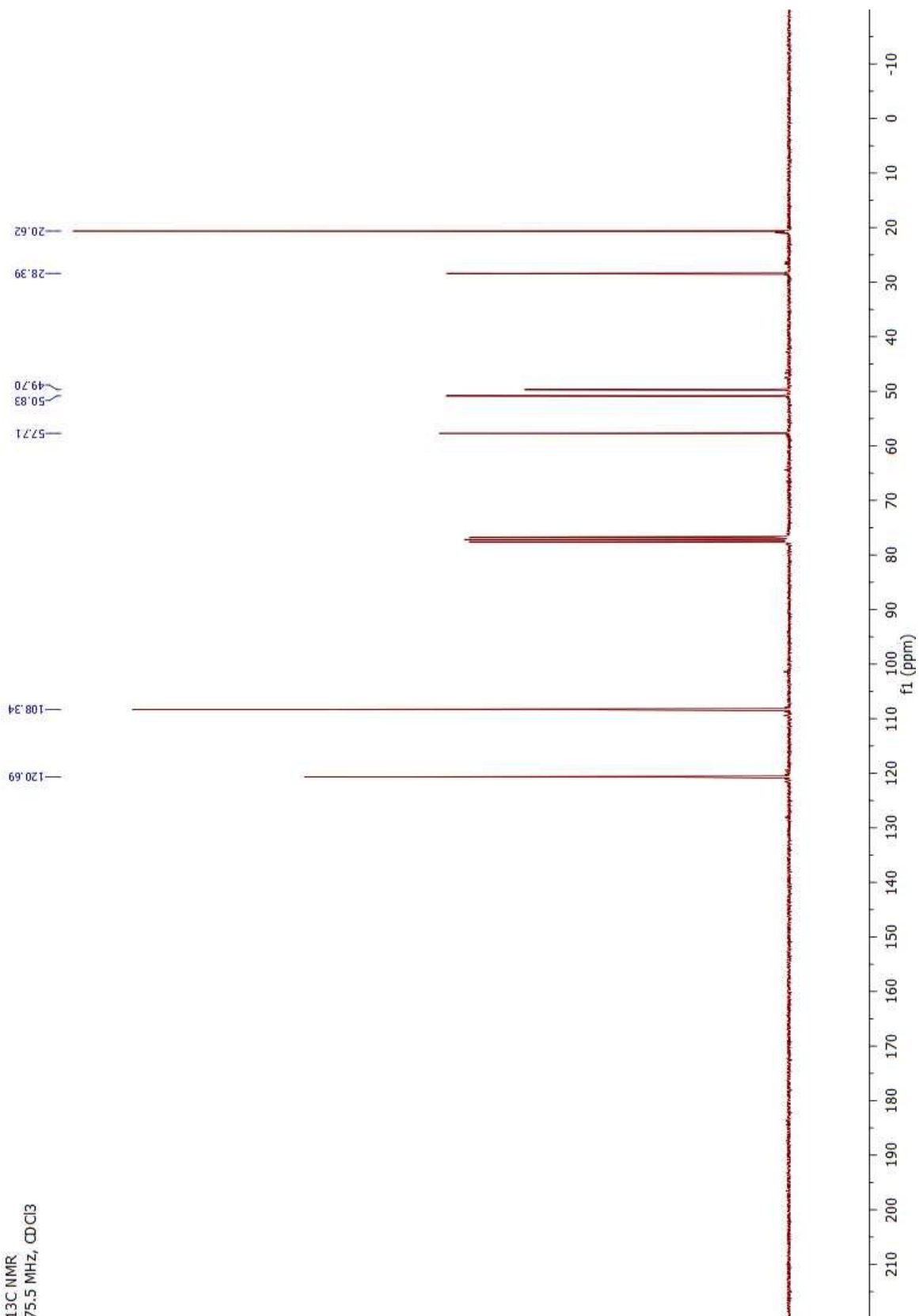
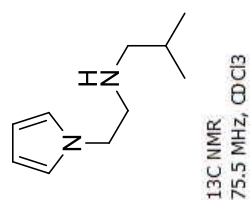
***N*-(2-(1*H*-Pyrrol-1-yl)ethyl)-2-methylpropan-1-amine (3.128)**



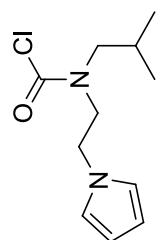
¹H NMR
300 MHz, CDCl₃



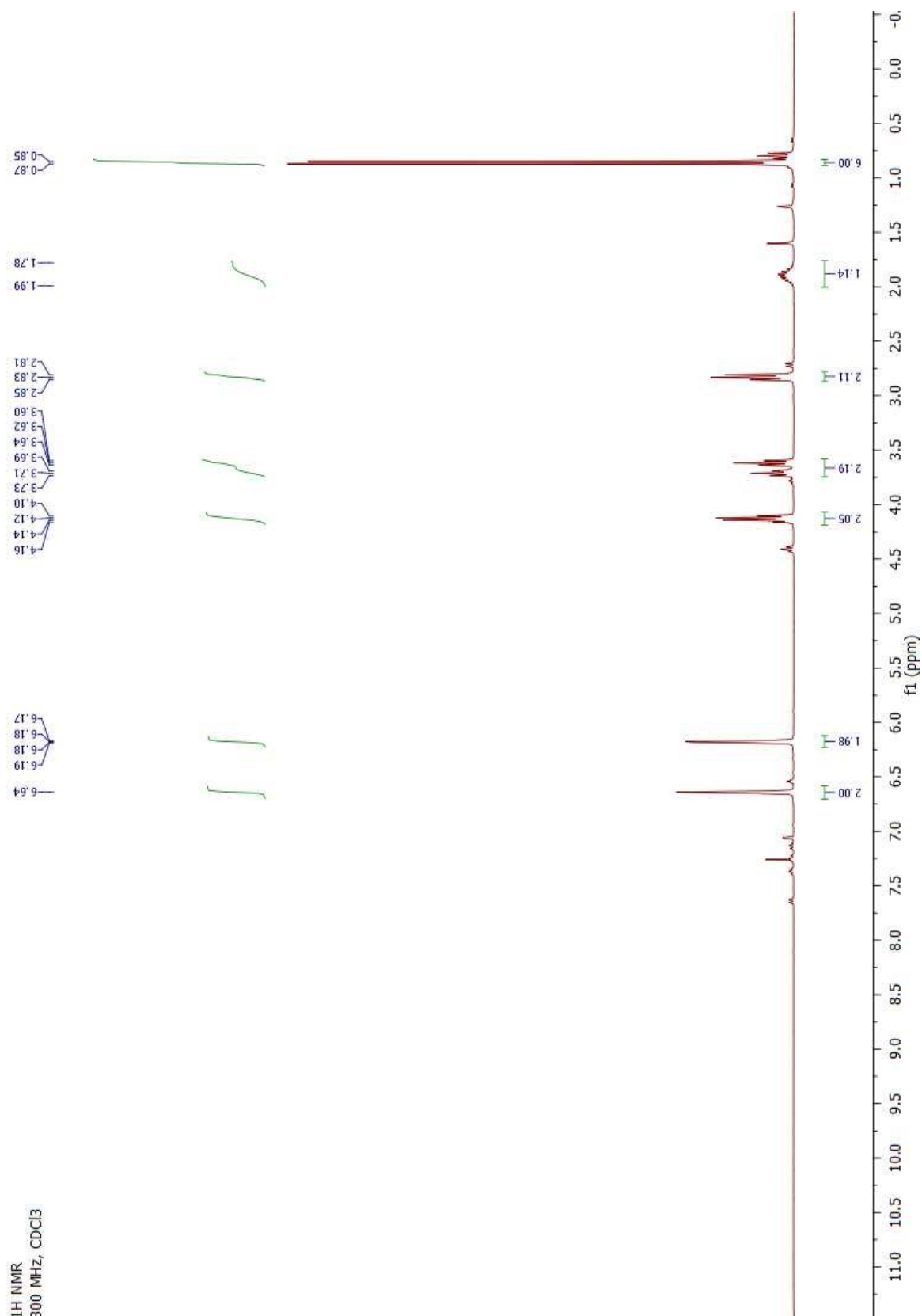
***N*-(2-(1*H*-Pyrrol-1-yl)ethyl)-2-methylpropan-1-amine (3.128)**



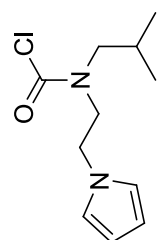
2-(1*H*-Pyrrol-1-yl)ethyl(isobutyl)carbamic chloride (3.129)



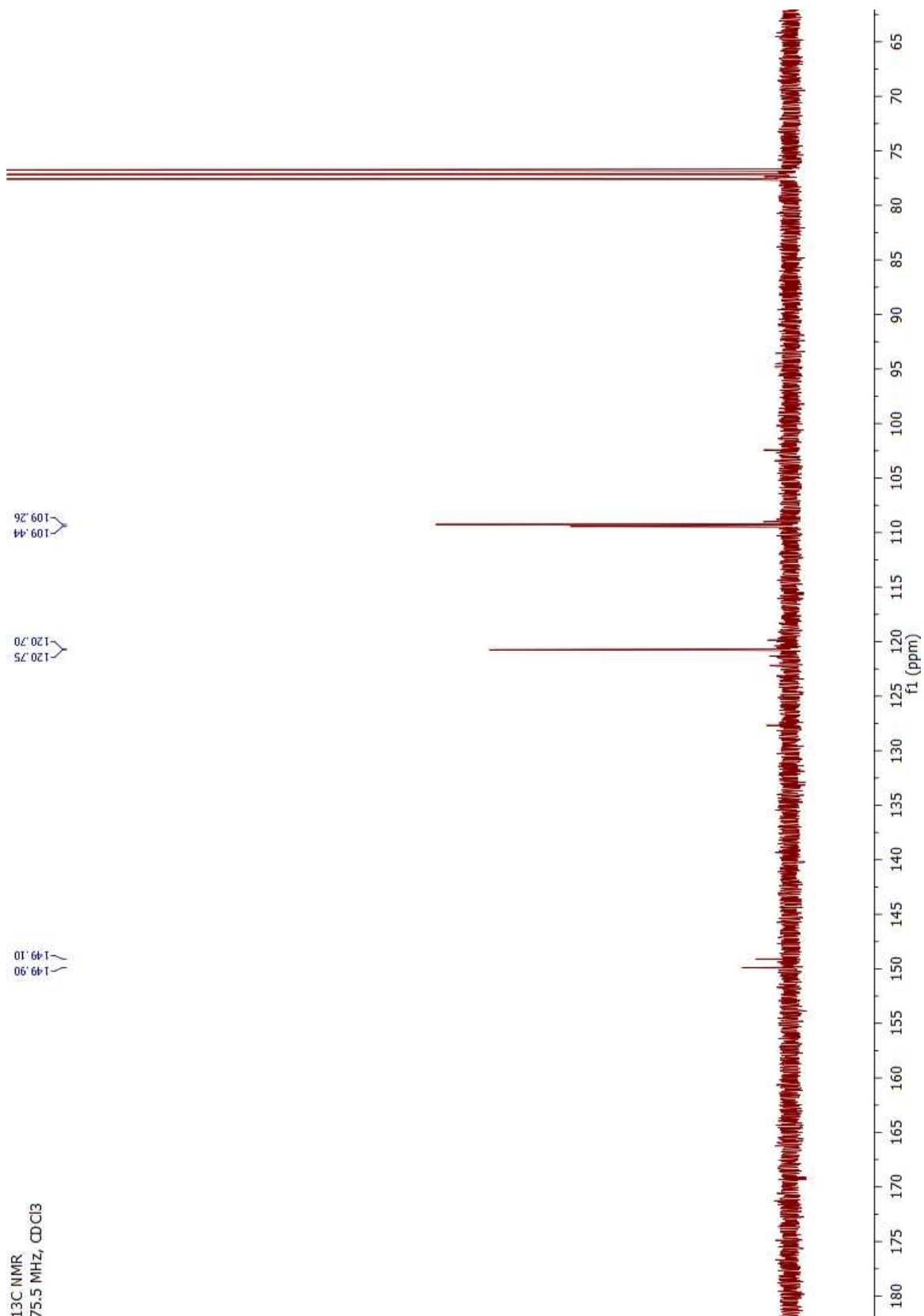
¹H NMR
300 MHz, CDCl₃



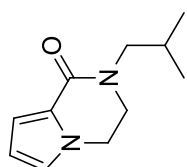
2-(1*H*-Pyrrol-1-yl)ethyl(isobutyl)carbamic chloride (3.129)



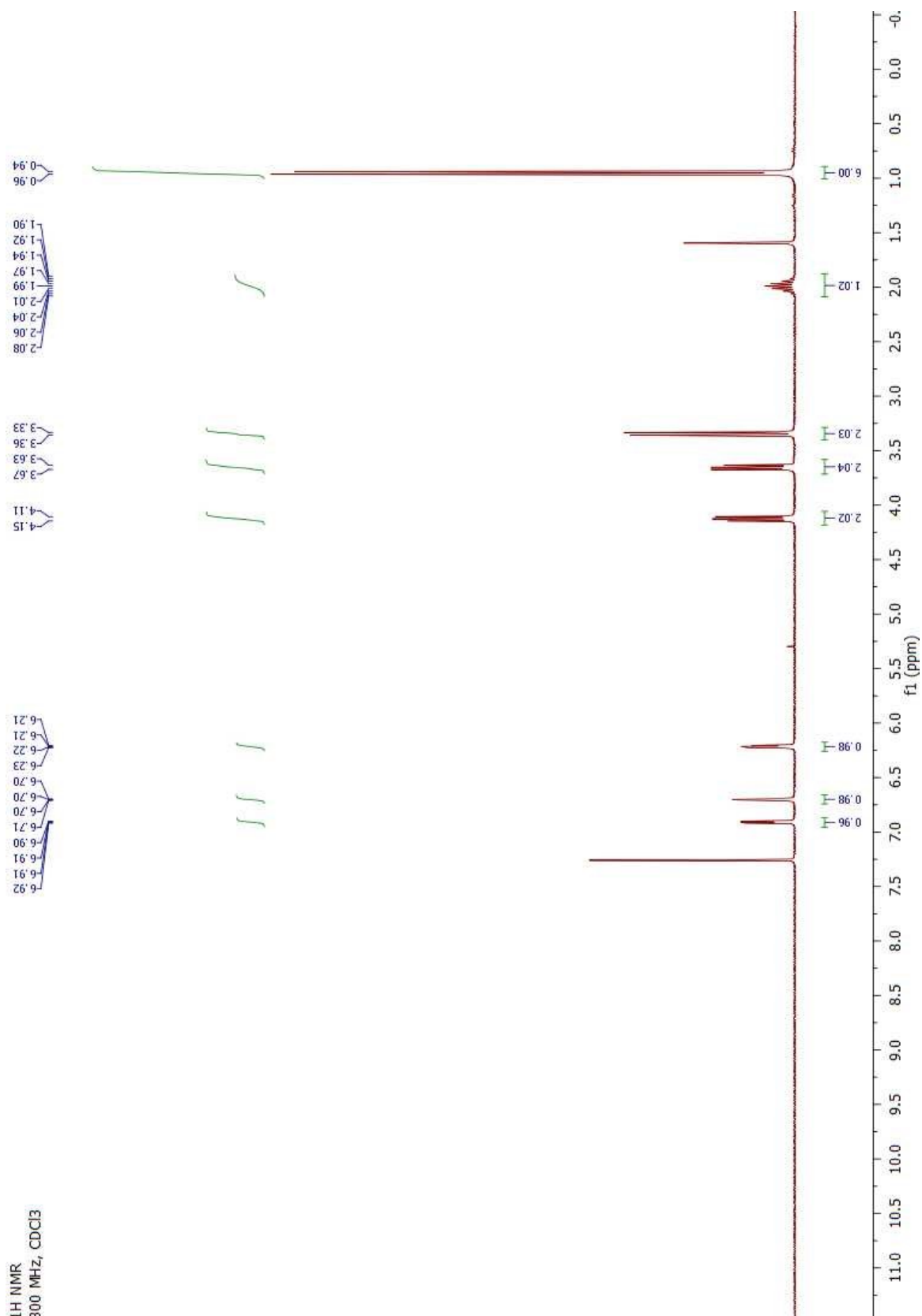
¹³C NMR
75.5 MHz, CDCl₃



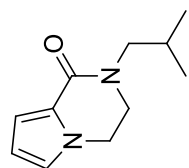
2-Isobutyl-3,4-dihydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-1(2*H*)-one (3.130)



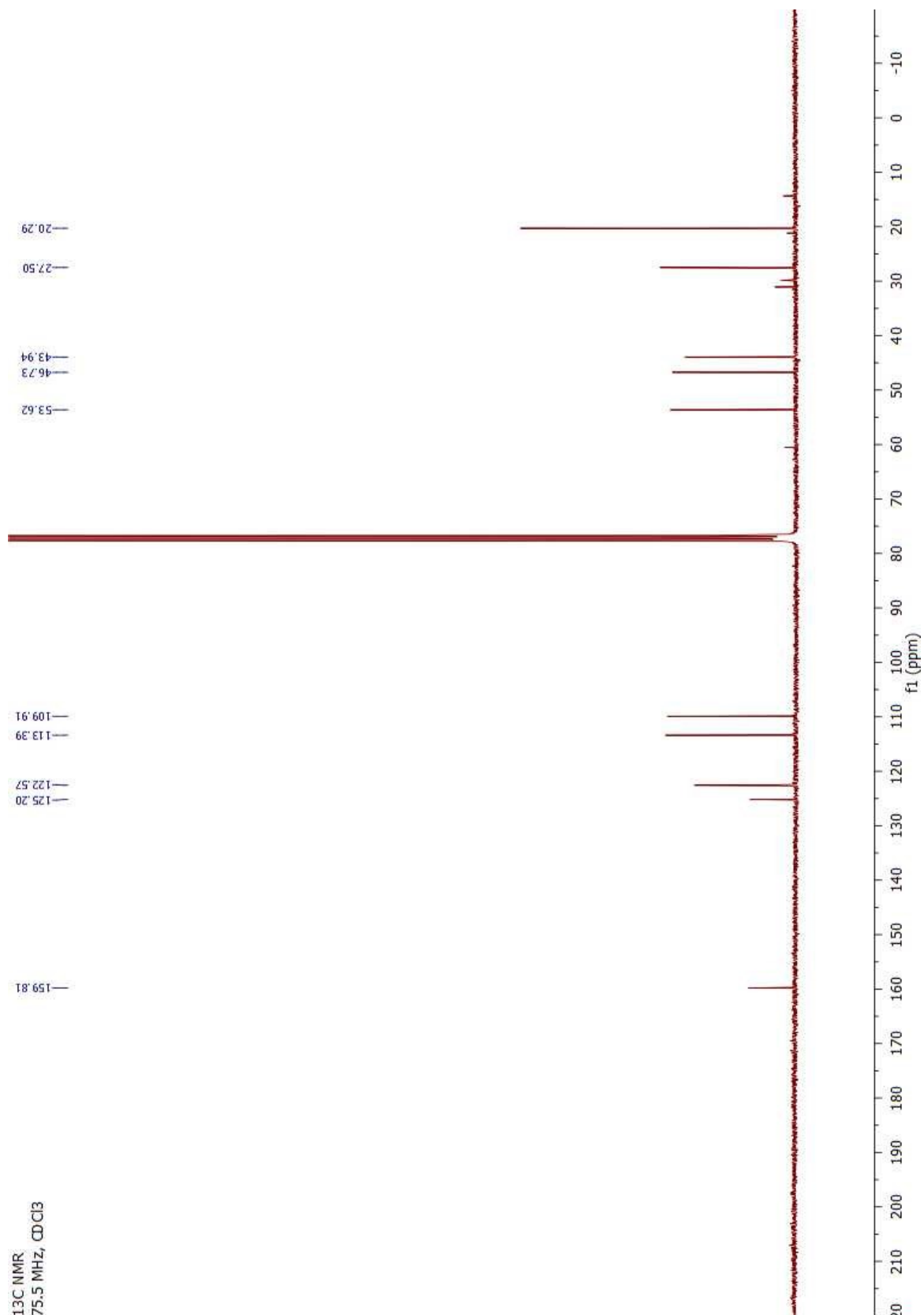
¹H NMR
300 MHz, CDCl₃



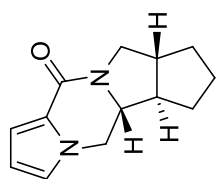
2-Isobutyl-3,4-dihydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-1(2*H*)-one (3.130)



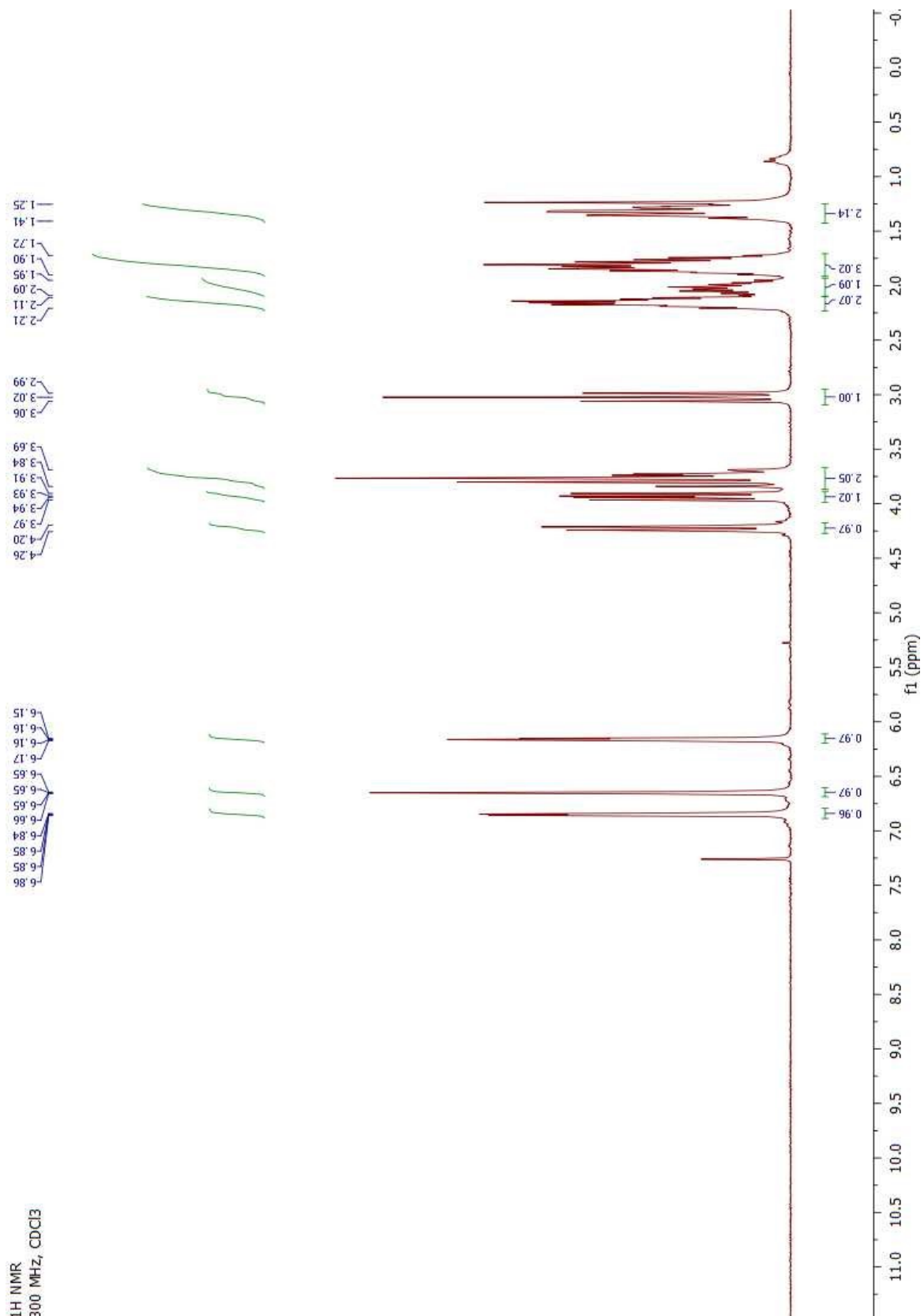
¹³C NMR
75.5 MHz, CDCl₃



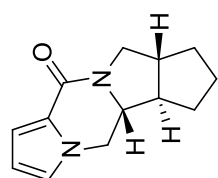
ABDE core of palau'amine(3.84)



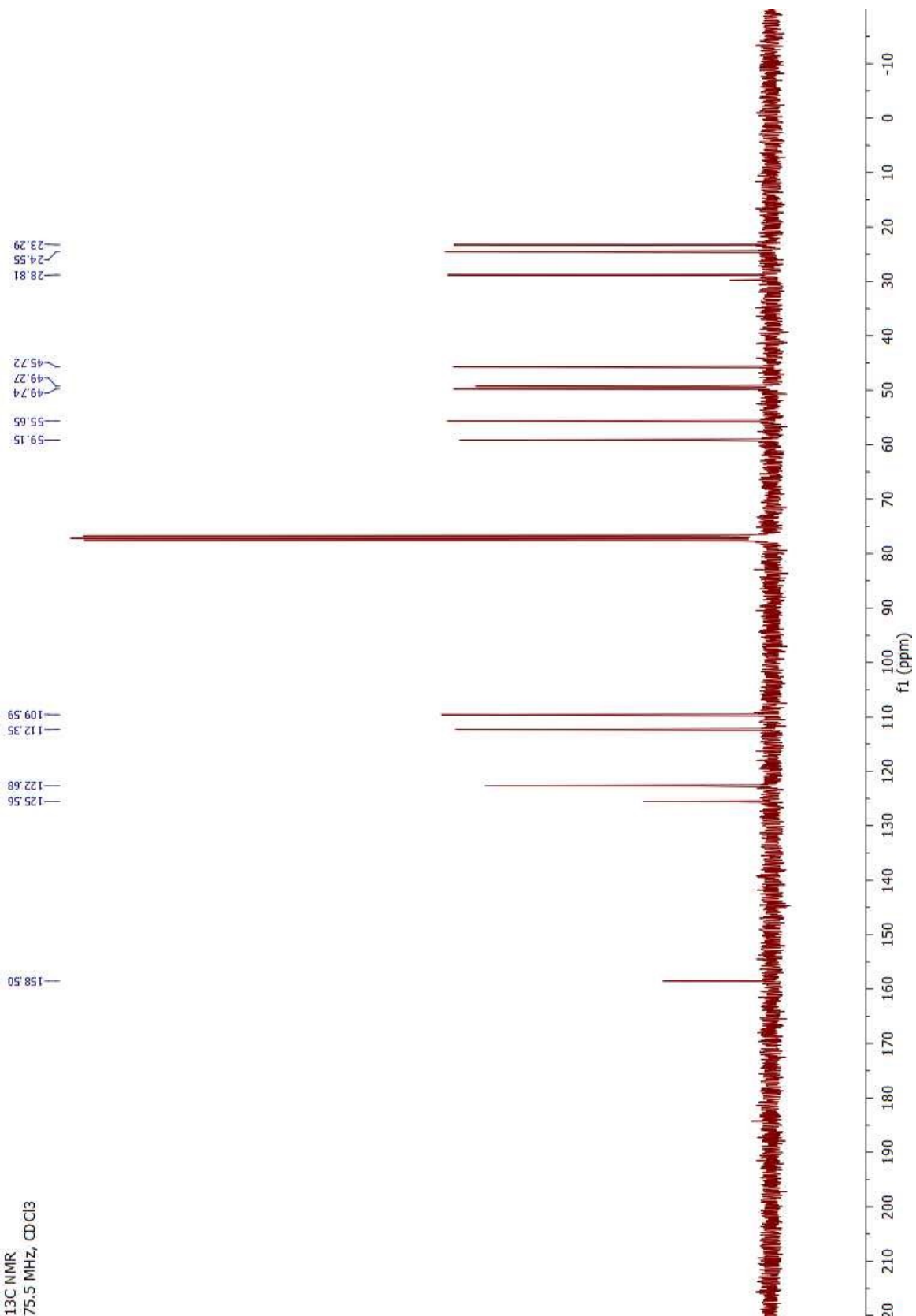
¹H NMR
300 MHz, CDCl₃



ABDE core of palau'amine(3.84)



¹³C NMR
75.5 MHz, CDCl₃

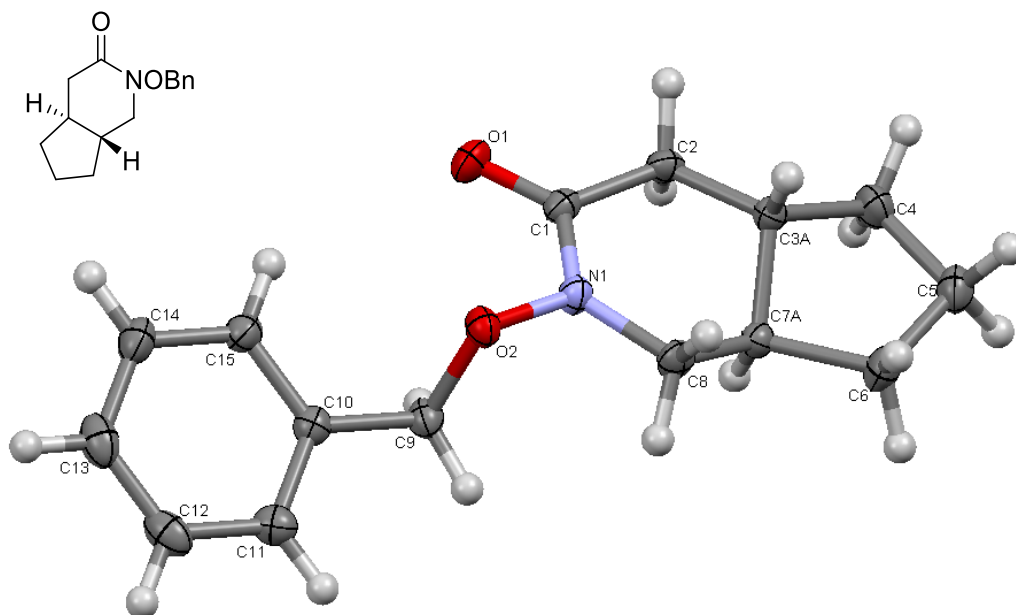


ANNEXE 3 : COORDONNÉES DE DIFFRACTION DES RAYONS-X

All crystal structures have been deposited to the CCDC and can be retrieved online at www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif, using the identifier numbers given below.

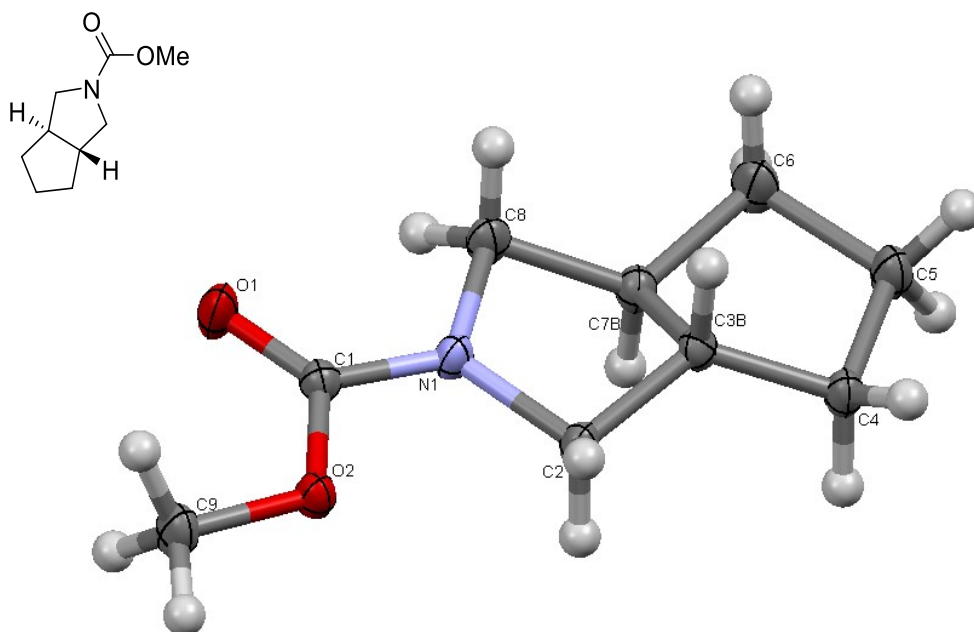
***rac*-(4a*S*,7a*R*)-2-(Benzyloxy)tetrahydrocyclopenta[*c*]pyridin-3-one (3.86)**

CCDC identifier: [1843879](https://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif)



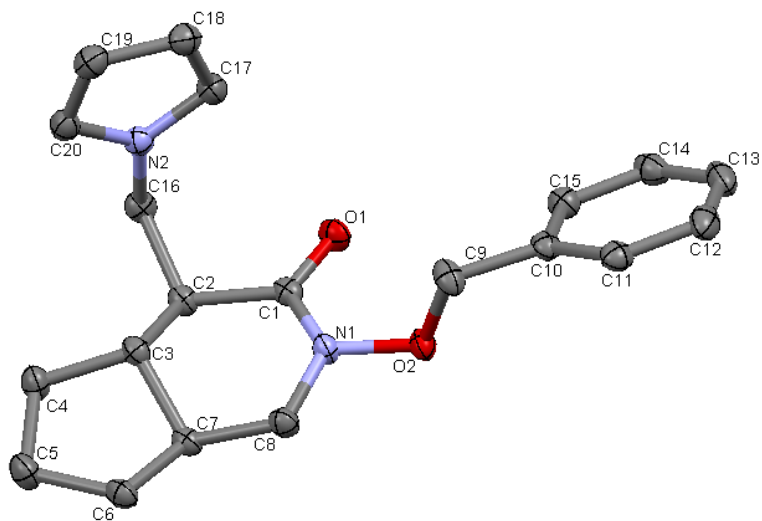
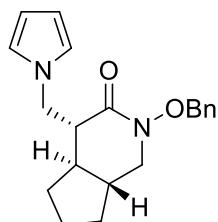
***rac*-(3*aR*,6*aR*)-Methyl tetrahydrocyclopenta[*c*]pyrrole-2-carboxylate (3.80)**

CCDC identifier: [1843886](#)



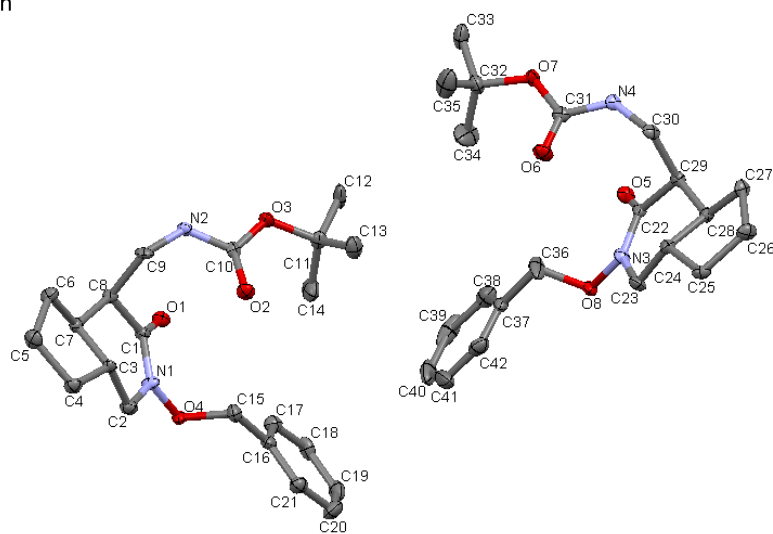
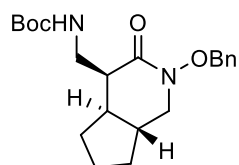
***rac*-(4*R*,4*aR*,7*aR*)-4-((1*H*-pyrrol-1-yl)methyl)-2-(benzyloxy)tetrahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]pyridin-3-one (3.109)**

CCDC identifier: [1843887](#)



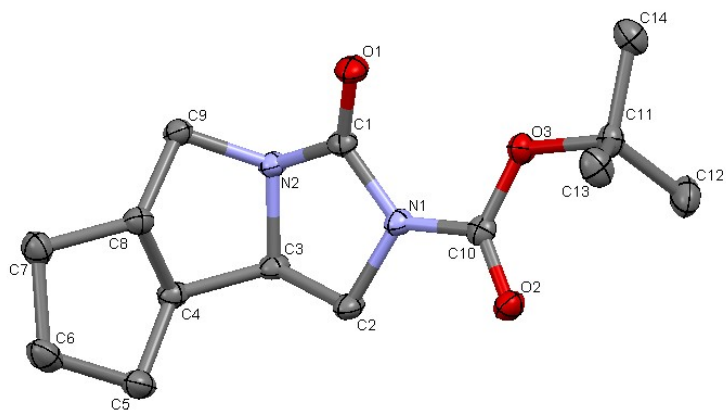
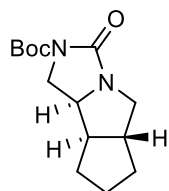
***t*-butyl (*rac*-(4*S*,4*aR*,7*aR*)-2-(benzyloxy)-3-oxotetrahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]pyridin-4-yl)methylcarbamate (3.114)**

CCDC identifier: [1829434](#)



***rac*-(5*aR*,8*aR*,8*bS*)-*t*-butyl 3-oxohexahydro-2-azacyclopenta[*a*]pyrrolizine-2-carboxylate (3.121)**

CCDC identifier: [1843888](#)



ABDE core of palau'amine(3.84)

CCDC identifier: [1829435](#)

